

**VADEMECUM
DE
BOLI INFECTIOASE**
FLORIN CĂRUNTU • VERONICA CĂRUNTU

EDITURA MEDICALĂ

FLORIN D. CĂRUNTU

Conferențiar la Clinica a II-a de boli infecțioase din Institutul de Medicină și Farmacie. Medic primar șef de secție la Spitalul clinic de boli infecțioase Colentina, București.

VERONICA O. CĂRUNTU

Șef de lucrări la Clinica I de boli infecțioase din Institutul de Medicină și Farmacie. Medic primar la Spitalul clinic de boli infecțioase Colentina, București.

VADEMECUM DE BOLI INFECȚIOASE



EDITURA MEDICALĂ — BUCUREȘTI, 1979

PREFATĂ

Patologia infecțioasă are implicații în toate specialitățile. Progresele continue care se fac duc la necesitatea informării medicilor asupra variatelor probleme practice actuale din acest domeniu.

Lucrarea de față intenționează să fie un ghid tehnic condensat care să poată fi consultat de clinicieni de diverse profiluri, pentru fundamentarea științifică și aplicarea practică a metodelor actuale de diagnostic, terapie și de profilaxie în bolile infecțioase. Lucrarea nu încearcă să se substituie altor publicații din diferite domenii medicale, ci doar să prezinte punctul de vedere actual al specialistului în boli infecțioase, în aceste probleme.

Unele detalii privitoare la investigațiile de laborator — din punctul de vedere al indicațiilor, al recoltărilor, al tehnicilor de urgență și al interpretării rezultatelor — sînt date în scopul creșterii eficienței colaborării dintre clinicieni și medicii de laborator clinic, condiție indispensabilă pentru alegerea atitudinilor optime.

Partea generală tratează cîteva probleme practice de utilizare curentă care au aspecte mai dificile.

Partea specială cuprinde diversele boli infecțioase, grupate, în primul rînd, pe criterii clinice, în funcție de care sînt inițiate ulterior investigațiile necesare pentru precizarea etiologiei, alegerea terapiei și controlul efectelor acesteia.

Pentru ușurarea informării, fiecare capitol care cuprinde un grup mare de boli a fost astfel structurat, încît să poată fi consultat independent, cu un minimum de trimiteri la noțiunile, clasificările, terminologia și la tabelele din alte capitole.

Glosarul include definiții și tabele generale privind unele probleme pentru care, din economie de spațiu, nu s-au inserat capitole speciale separate.

Bibliografia indicată este selectată din lucrările cele mai reprezentative din ultimii 7—8 ani.

Aducem mulțumirile noastre colectivului cu care colaborăm de mulți ani, în cadrul căruia am adoptat cele mai multe conduite practice expuse. De asemenea, mulțumim numeroaselor serii de medici cursanți, veniți pentru specializare sau perfecționare, al căror interes pentru patologia infecțioasă a fost unul dintre principalii stimuli în realizarea acestui volum.

Autorii

CUPRINS

	<u>Pag.</u>		<u>Pag</u>
Prefață	3	3.2. Controlul nocivității antibiotico-	
PARTEA GENERALĂ	9	coterapiei	35
1. METODOLOGIA GENERALĂ A		4. ANTIBIOTICOTERAPIA LA BOL-	
DIAGNOSTICULUI, TERAPIEI ȘI		NAVII CU INSUFICIENȚĂ RENALĂ ..	40
PROFILAXIEI BOLILOR INFECTI-	11	4.1. Metodele de modificare a scheme-	
OASE		lor terapeutice	40
2. ANTIBIOGRAMA	17	4.1.1. Metodele indirecte de condu-	
2.1. Metodologia antibiogramei	17	cere a terapiei	40
2.1.1. Alegerea agentului bacterian	17	4.1.1.1. Mărirea intervalelor	
2.1.2. Tehnica de efectuare a anti-		dintre administrări	42
biogramei	18	4.1.1.2. Scăderea dozelor	45
2.1.2.1. Antibiogramele semi-		4.1.2. Metodele directe de con-	
cantitative	18	ducere a antibioticoterapiei	46
2.1.2.2. Antibiogramele can-		4.1.3. Hemodializa și dializa perito-	
titative	21	neală	48
2.1.3. Alegerea antibioticelor folo-		5. ANTIBIOTICOTERAPIA INFECTI-	
site la antibiogramă	22	ILOR BACTERIENE ALE NOU-NĂSCU-	
2.1.4. Testarea acțiunii bactericide a		ȚILOR	49
antibioticelor	25	6. IMUNIZAREA PASIVĂ ÎN TERAPIA	
2.1.5. Testarea acțiunii asocierilor		ȘI PROFILAXIA BOLILOR INFEC-	
de antibiotice	25	ȚIOASE	54
2.2. Indicațiile efectuării antibiogra-		6.1. Principii generale de folosire a	
mei	26	imunizărilor pasive	54
2.3. Interpretarea antibiogramei în		6.2. Practica administrării serurilor	
alegerea antibioticelor	27	eterologe	56
2.4. Erorile principale care pot fi gene-		6.3. Reacțiile adverse ale imunizării	
rate de antibiogramă	28	pasive cu ser eterolog și terapia	
3. CONTROLUL ANTIBIOTICOTERA-		lor	57
PIEI	31	6.3.1. Reacții imediate	57
3.1. Controlul eficienței antibiotico-		6.3.2. Reacții tardive	60
terapiei	31		

	Pag.		Pag.
PARTEA SPECIALĂ	61	7.26.4. Pleureziile purulente netuberculoase	165
7. INFECȚIILE CĂILOR RESPIRATORII	63	8. INFECȚIILE TUBULUI DIGESTIV...	168
7.1. Rinitele infecțioase acute	76	8.1. Flora normală a tubului digestiv ..	168
7.2. Rinitele infecțioase cronice	77	8.2. Modificările patologice ale florei tubului digestiv	171
7.3. Sinuzitele	77	8.3. Infecțiile dentare	172
7.4. Otitele externe	78	8.4. Stomatitele acute	173
7.5. Miringita veziculoasă	78	8.4.1. Stomatitele neinfecțioase ..	173
7.6. Otita medie acută	79	8.4.2. Stomatitele infecțioase	174
7.7. Otita medie cronică	81	8.4.2.1. Gingivostomatita acută herpetică	174
7.8. Mastoidita	82	8.4.2.2. Herpangina	174
7.9. Anginele acute comune	82	8.4.2.3. Boala gurii, mîinilor și picioarelor	175
7.10. Abcesul periamigdalian	89	8.4.2.4. Febra aftoasă	175
7.11. Angina Vincent	90	8.4.2.5. Gingivostomatita ulcero-necrotică	175
7.12. Faringita gonococică	90	8.4.2.6. Stomatita candidiazică ..	176
7.13. Tularemia faringiană	90	8.5. Infecțiile glandelor salivare	176
7.14. Angina difterică	91	8.5.1. Oreionul	176
7.15. Mononucleoza infecțioasă	94	8.5.2. Parotiditele supurate	177
7.16. Laringitele acute	98	8.6. Infecțiile intestinale	178
7.16.1. Laringita supraglotică acută (epiglotita)	98	8.6.1. Bolile diareice acute de origine infecțioasă	178
7.16.2. Laringotraheobronșita acută	99	8.6.1.1. Patogenia	178
7.16.3. Crupul difteric	101	8.6.1.2. Metodele de diagnostic	186
7.17. Bronșita acută	101	8.6.1.3. Epidemiologia	188
7.18. Bronșita cronică	102	8.6.1.4. Terapia	190
7.19. Bronșiectazia	106	8.6.2. Entitățile nosologice de infecții intestinale acute	197
7.20. Boala fibrochistică	107	8.6.2.1. Gastritele, gastroenteritele și enterocolitele acute	197
7.21. Abcesul pulmonar	108	8.6.2.2. Toxiinfecțiile alimentare	199
7.22. Gripa	109	8.6.2.3. Dizenteria bacilară (<i>Shigello</i> sis)	199
7.23. Bronșiolita	112	8.6.2.4. Gastroenterita acută infantilă	202
7.24. Tusea convulsivă	112	8.6.2.5. Colenterita	204
7.25. Pneumoniile	115	8.6.2.6. Diareea călătorilor	205
7.25.1. Pneumoniile acute primare	127	8.6.2.7. Giardiază	206
7.25.1.1. Pneumoniile acute primare nebacteriene (extraspitalicești)	127	8.6.2.8. Diareea produsă de antibiotice	207
7.25.1.2. Pneumoniile acute primare bacteriene (extraspitalicești)	130	8.6.2.9. Enterocolita necrotică a sugarului	208
7.25.1.3. Pneumoniile acute primare nespecifice ale copiilor	132	8.6.3. Bolile diareice cronice	209
7.25.2. Pneumoniile acute secundare (intraspitalicești)	133	8.6.3.1. Colopatia funcțională ..	210
7.25.3. Pneumoniile cu evoluție prelungită	140	8.6.3.2. Rectocolita ulceroasă ..	211
7.25.3.1. Tuberculoza pulmonară	141	8.6.3.3. Boala Crohn	211
7.25.3.2. Micozele și pseudomicozele pulmonare ..	150	8.6.3.4. Diareea candidiazică ..	212
7.25.3.3. Pneumonia cu <i>Pneumocystis carinii</i>	158	8.6.3.5. Boala diverticulară a colonului	212
7.26. Pleureziile infecțioase	160	8.6.3.6. Tumorile rectocolice ..	213
7.26.1. Pleuritele	162		
7.26.2. Pleurezia tuberculoasă	163		
7.26.3. Pleureziile nebacteriene cu lichid clar	164		

	Pag.		Pag.
9. INFECȚIILE HEPATICE ȘI BILIARE	214	13.4. Varicela	338
9.1. Hepatitele acute virale	214	13.5. Herpesul zoster (zona)	340
9.2. Hepatitele cronice	228	13.6. Eritemul infecțios	341
9.3. Hepatitele neonatale	232	13.7. Enterovirozele eruptive	342
9.4. Granulomatozele infecțioase hepatice	233	13.8. Acrodermatita papuloasă infantilă	343
9.5. Perihepatita gonococică	234	13.9. Tifosul exantematic	344
9.6. Infecțiile biliare	235	14. INFECȚIILE PĂRȚILOR MOI	347
9.6.1. Colecistita acută	240	14.1. Infecțiile plăgilor	347
9.6.2. Angiocolita	241	14.2. Arsurile	351
9.7. Abcesul hepatic bacterian	242	14.3. Celulitele	353
9.8. Abcesul hepatic amibian	243	14.4. Gangrena gazoasă și alte infecții gazoase	354
9.9. Chistul hidatic hepatic	245	14.5. Infecțiile cutanate stafilococice	357
9.10. Actinomicoza hepatică	245	14.6. Infecțiile cutanate streptococice	359
9.11. Fascioliaza	246	14.7. Erizipeloidul Rosenbach	361
10. PANCREATITA ACUTĂ	247	14.8. Antraxul	361
11. INFECȚIILE APARATULUI EXCRETOR	248	14.9. Herpesul simplex	362
11.1. Gonoreea	248	15. INFECȚIILE SISTEMICE	366
11.2. Uretritele nespecifice	251	15.1. Septicemiile	367
11.3. Infecțiile urinare	251	15.2. Șocul toxicoseptic	397
11.4. Abcesele renale și perirenale	268	15.3. Infecțiile sistemice de origine uterină	403
12. NEUROINFECȚIILE ȘI NEUROINTOXICAȚIILE INFECȚIOASE	269	15.4. Endocarditele infecțioase	410
12.1. Meningitele	271	15.5. Febra tifoidă	430
12.1.1. Terapia etiologică a meningitelor bacteriene	283	15.6. Bruceloza	434
12.1.2. Terapia nespecifică a meningitelor bacteriene	297	15.7. Tuberculoza hematogenă	438
12.1.3. Profilaxia meningitelor purulente	301	15.8. Micozele și pseudomicozele sistemice	440
12.1.4. Terapia meningitelor virale	301	15.9. Leptospirozele	442
12.2. Encefalitele	302	15.10. Toxoplasmoza	444
12.3. Poliomiелita	315	15.11. Trichinoza	451
12.4. Rabia	318	15.12. Strongiloidiaza	452
12.5. Tetanosul	321	16. BOLILE INFECȚIOASE DE IMPORT	455
12.6. Botulismul	324	16.1. Atitudinea față de persoanele provenite din zonele tropicale	456
12.7. Polinevritele infecțioase	325	16.2. Atitudinea față de bolnavii cu manifestări necaracteristice	457
12.8. Abcesul cerebral	328	16.2.1. Febra inexplicabilă urmată de alte manifestări	457
12.9. Empiemul subdural	329	16.2.1.1. Malaria	457
12.10. Abcesul extradural	330	16.2.1.2. Abcesul amibian hepatic	457
12.11. Tromboflebitele intracraniene	330	16.2.1.3. Schistosomiaza urinară	458
12.12. Abcesul epidural spinal	331	16.2.1.4. Schistosomiaza intestinală	458
13. BOLILE INFECȚIOASE ERUPTIVE	332	16.2.1.5. Leishmaniaza viscerală	459
13.1. Scarlatina	332	16.2.1.6. Tripanosomiaza africană	459
13.2. Rujeola	333	16.2.1.7. Filariazele	460
13.3. Rubeola	335		

	<u>Pag.</u>		<u>Pag.</u>
16.2.1.8. Febrele hemoragice	461	16.5. Variola	480
16.2.1.9. Variola	461	16.6. Vaccina și vaccinarea antivariolică	482
16.2.1.10. Febra dengă	461		
16.2.1.11. Pesta	462	17. GLOSAR, TABELE ȘI FIGURI GENE-	
16.2.2. Tulburările gastrointestinale	462	RALE	485
16.2.3. Manifestările cutanate	463		
16.2.3.1. Oncocerchiaza	463	17.1. Antibiotice — chimioterapice	485
16.2.3.2. Loiaza	463	17.2. Bacterii—infecții bacteriene ..	524
16.2.3.3. Lepra	463	17.3. Diverse (patogenie, imunologie, profilaxie a bolilor infecțioase)	529
16.2.3.4. Dermatitele iritative schistosomiazice	464	17.4. Virusuri — infecții virale	535
16.2.3.5. <i>Larva migrans</i> cuta- nată	464		
16.2.3.6. Micozele cutanate	464	18. BIBLIOGRAFIE GENERALĂ. Trata- te, monografii, manuale	550
16.2.3.7. Miazăle furunculoase ..	464		
16.3. Malaria	465	INDEX ALFABETIC	553
16.4. Holera	475		

PARTEA GENERALĂ

METODOLOGIA GENERALĂ A DIAGNOSTICULUI, TERAPIEI ȘI PROFILAXIEI BOLILOR INFECȚIOASE

În infecții, boli deseori cu evoluție acută, cu agravare imprevizibilă și cu potențial de transmitere la alte persoane, diagnosticul, terapia și măsurile de profilaxie sînt elemente intricate ale unui proces medical unic, care se aplică treptat, pe măsură ce diagnosticul se conturează tot mai bine.

Diagnosticul se face pe baza unor investigații complexe: epidemiologice, clinice, paraclinice și de laborator, nespecifice și specifice. Metodologic, dar deseori nu și cronologic, procesul diagnosticului se desfășoară în mai multe etape (tabelul 1. I.). În cazul infecțiilor specifice, monoetiologice, etapele diagnosticului se contopesc, acesta rezultînd rapid (de exemplu: rujeolă, varicelă, tetanos, rabie, zona etc.).

Diagnosticul de boală este prima etapă. Prin anamneză și examen clinic — complet și apoi „țintit” — se determină aparatele sau sistemele și funcțiile lor afectate de infecție, exclusiv sau preponderent, precum și bolile de fond sau asociate.

Această primă evaluare clinică a bolnavului permite depistarea *simptomelor* și *semnelor*, încadrarea lor în *sindroame* și *definirea generală a bolii*

infecțioase. Astfel, se pune un prim diagnostic de tipul: infecție a căilor respiratorii superioare sau inferioare, enterită, rectocolită, hepatită, infecție urinară, meningită, encefalită, infecție a țesuturilor moi, a oaselor, a articulațiilor, boală eruptivă, infecție sistemică, boală febrilă acută sau prelungită nediferențiată etc.

Totodată, se stabilește *terenul* pe care s-a instalat infecția.

Diagnosticul general de boală permite alegerea „țintită” a celor mai potrivite investigații paraclinice și de laborator, nespecifice și specifice, precum și recoltarea produselor patologice indicate, înainte de aplicarea unei terapii etiologice.

Acum se decide, la nevoie, aplicarea de urgență a metodelor terapeutice *nespecifice* adresate diverselor dezechilibre ce pot amenința imediat viața bolnavului: șocul, deshidratarea, insuficiența respiratorie, cardiacă, hepatică, renală, convulsiile etc.

Tot pe diagnosticul de boală se bazează și o primă alegere a *măsurilor antiepidemice* de aplicare imediată: tipul izolării și dezinfecția (după căile de transmitere), declararea suspiciu-

nilor în bolile din grupa A, în scopul luării măsurilor în focar, deparazitarea.

Diagnosticul etiologic prezumtiv este etapa metodologică care se desfășoară în continuarea celei precedente. Ea se bazează pe informațiile culese în etapa anterioară, completate, după caz, cu examenul radiologic pulmonar și cu unele investigații rapide de laborator efectuate pe produsele patologice cele mai semnificative în cazul respectiv.

În această etapă se urmărește diferențierea rapidă prezumtivă a infecțiilor care pot beneficia de terapie etiologică (infecțiile produse de bacterii și de toxinele lor, malaria etc.) de cele care beneficiază numai de terapie nespecifică (în special infecțiile virale). Leucograma, examenul citologic și bacterioscopic al diverselor produse patologice (L.C.R., urină, spută, puroi,

materii fecale etc.) sînt principalele investigații care — la nevoie — trebuie făcute urgent, chiar de către clinician.

Această etapă, foarte importantă, permite selectarea și ierarhizarea generală a terapiei antiinfecțioase specifice și nespecifice. Acum se hotărăște oportunitatea antibioticoterapiei, oportunitatea imunoterapiei sau imunoprofilaxiei pasive sau active sau se face o selectare inițială a celor mai potrivite medicamente antibacteriene.

Tot acum se aleg măsurile igienico-dietetice, cele de asanare locală a focarelor infecțioase (puncții, antibioticoterapie locală, drenaj chirurgical) și terapia ajutătoare patogenică (de rehidratare, anticoagulantă, cardi tonică, diuretică, antiinflamatorie etc.) și simptomatică.

Pe baza concluziilor provizorii ale acestei etape se reconsideră și se completează sau se readaptează corespun-

Tabelul 1.1

Metodologia generală a diagnosticului, terapiei și profilaxiei bolilor infecțioase

BOALA — BOLNAVUL			
	Potențial epidemiogen ←	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;"> Infecția ↓ ↑ Terenul </div>	←
	↑	↓	
Etapele, obiectivele și ritmul de stabilire a diagnosticului	Profilaxie	Diagnostic	Terapie
I. Foarte rapid — Diagnosticul general de boală infecțioasă: angină, pneumonie, meningită, hepatită, infecție acută nediferențiată, infecție sistemică etc.	Izolare după tipul infecției: respirator, digestiv, de contact, strictă în bolile carantinare Deparazitare (ectoparaziți)	Investigații clinice (anamneză, examen obiectiv complet) pentru: Depistarea manifestărilor infecțioase: — sindromul infecțios general: febră, frison etc. — inflamația locală: durere, roșeață, tumefacție etc.	Terapia de urgență nespecifică a dezechilibrelor funcționale: șocul, coma, convulsiile, edemul cerebral, insuficiența respiratorie, cardiacă, renală, hepatică, deshidratarea etc.

(Continuare) Tabelul 1.1.

Etapele, obiectivele și ritmul de stabilire a diagnosticului	Profilaxie	Diagnostic	Terapie
<ul style="list-style-type: none"> — Diagnosticul etiologic în bolile mono-etiologice: scarlatină, rujeolă, varicelă, tetanos etc. — Diagnosticul bolilor de fond sau asociate (orientativ) — Evaluarea globală a bolnavului 	<p><i>Declarare la Centrul sanitar anti-epidemic:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> — nominal, în 24 de ore (fișa A), a suspiciunilor (bolilor) din grupa A — telefonic, imediat, a bolilor carantinare și a bolilor din grupa B apărute în colectivități 	<ul style="list-style-type: none"> — alte manifestări organice directe ale infecției: erupții, angine, adenopatii, splenomegalie, condensare pulmonară, sindrom urinar, meningian etc. — manifestări indirecte locale ale infecției: compresii pe organele vecine, obstrucții etc. <p><i>Depistarea bolilor de fond asociate:</i> insuficiență renală, ciroză, diabet, cancer, imunodeprimări etc.</p> <p><i>Ancheta epidemiologică</i></p> <p><i>Recoltarea de produse patologice pentru examene microbiologice, hematologice, citologice, biochimice</i></p>	
<p>II. Rapid</p> <ul style="list-style-type: none"> — Diagnosticul etiologic general prezumtiv: infecție bacteriană sau nebacteriană — Diagnosticul etiologic cert în cazul agenților cu morfologie caracteristică: meningococi, gonococi, pneumococi, streptococi, stafilococi, bacil Koch etc. — Adâncirea diagnosticului bolilor de fond asociate și al complicațiilor — Reevaluarea globală a bolnavului 	<p><i>Readaptarea și completarea măsurilor anti-epidemice:</i> dezinfecție, sterilizare, chimioprofilaxie, imunoprofilaxie</p>	<p><i>Ivestigații de laborator rapide, orientative pentru evidențierea:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> — agenților infecțioși sau a antigenelor lor: examenul microscopic al produselor patologice (bacterii, paraziți malariei), contraimunelectroforeza (L.C.R.) — ripostei celulare a organismului gazdă: leucograma, examenul citologic al L.C.R., exsudate, puroi, spută etc. — tulburărilor funcționale, complicațiilor, bolilor de fond/asociate: examenul sumar de urină, glucoza, ureea, creatinina, protrombina, gazele și ionii în sânge <p><i>Examen radiologic pulmonar</i></p>	<p><i>Selectarea și începerea terapiei</i></p> <ul style="list-style-type: none"> — <i>etiologice:</i> oportunitatea și alegerea antibioticelor, a imuno-terapiei (pasivă/activă, specifică / nespecifică), a asanării locale a focarului infecțios (medical, chirurgical) — <i>nespecifice:</i> măsuri igienico-dietetice, terapie patogenică (antiinflamatoare, anticoagulantă, cardiotonică, diuretică, rehidratare etc.), simptomatică (analgetică, antispastică, sedativă etc.).

(Continuare) Tabelul 1.1.

Etapela, obiectivele și ritmul de stabilire a diagnosticului	Profilaxie	Diagnostic	Terapie
<p>III. Rapid, în infecțiile bacteriene.</p> <p><i>Lent sau foarte lent, în infecțiile nebacteriene</i></p> <p>— Diagnosticul etiologic definitiv al infecției</p> <p>— Diferențierea de bolile neinfecțioase: neoplasme, hemopatii, limfoame maligne, boli de țesut conjunctiv, granulomatoze, boli periodice etc.</p>	<p><i>Ultima readaptare a măsurilor anti-epidemice citate</i></p> <p><i>Sterilizarea purtătorilor</i></p> <p><i>Fișa B, de scoatere din evidență a bolilor din grupa A</i></p> <p><i>Declararea numerică, lunar, a bolilor din grupa B</i></p>	<p><i>Investigații detaliate de laborator pentru evidențierea și studierea agenților etiologici:</i></p> <p>— microbiologice: culturi pe medii, ouă embrionate, culturi celulare, inoculări la animale, anti-biogramă, identificare, microscopie electronică</p> <p>— imunologice: contra-imunelectroforeză, electroforeză, imunofluorescență, teste radioimune și imunoenzimatice</p> <p><i>Investigații pentru evidențierea ripostei imunologice: imunitate umorală (serologie, testele cutanate de neutralizare) și cea mediata celular (IDR de tip întârziat, transformare blastică a limfocitelor etc.).</i></p> <p><i>Investigații pentru evidențierea efectelor funcționale sau lezionale ale infecției: explorări biochimice (transaminaze, amilaze, fosfataze etc.), radiologice, endoscopice, teste funcționale etc.</i></p> <p><i>Investigații de specialitate pentru diferențierea de bolile neinfecțioase: paraclinice (scintigrafii, limfografii, angiografii, endoscopii etc.), hematologice, histologice, imunologice (celule L.E., autoanticorpi, dozare de complement, factor reumatoid etc.), biochimice, teste de provocare, terapie probă, laparotomie exploratoare etc.</i></p>	<p><i>Corectarea și completarea terapiei etiologice inițiale</i></p> <p><i>Completarea terapiei nespecifice: a tulburărilor funcționale și organice, a complicațiilor, bolilor de fond/asociate</i></p> <p><i>Profilaxia și terapia urmărilor și sechelelor bolii, măsuri de recuperare</i></p>

zător măsurile antiepidemice hotărâte inițial.

Ultima etapă este aceea a diagnosticului etiologic definitiv.

În infecțiile bacteriene, această etapă poate fi parcursă de obicei rapid, în câteva zile, când se obțin rezultatele culturilor din diferitele produse patologice trimise la laborator. Aceste rezultate pot contribui hotărâtor la eventuala restructurare a terapiei antiinfecțioase aplicate inițial prin adaptarea ei la sensibilitatea agentului etiologic, acum bine cunoscut. Serologia are un rol mai mic în ghidarea terapiei și profilaxiei, datorită valorii sale de obicei doar orientative și a tardivității obținerii rezultatelor.

În infecțiile produse de virusuri, rickettsii, leptospire, micoplasme, fungi și de unii paraziți, diagnosticul definitiv poate întârzia mult, bazându-se în mai mare măsură pe serologie, care furnizează rezultatele lent, fiind nevoie de cel puțin două seruri, recoltate la un interval de 10—14 zile. În aceste infecții, culturile se utilizează rareori, în laboratoare specializate, fiind necesar un timp îndelungat până la obținerea rezultatelor. Din acest motiv culturile sînt de obicei folosite doar în cazuri speciale, în studii epidemiologice sau în cercetări științifice.

După precizarea etiologiei se reconsideră declararea bolilor din grupa A și B și, la sfîrșitul lor, se întocmesc formularele de scoatere din evidență.

Variate boli neinfecțioase care prezintă infecții secundare repetate sau stări febrile nediferențiate (acute sau, mai ales, prelungite), ictere (de obicei prelungite sau recidivante), adenopatii, poliartralgii sau poliartrite sau/și alte determinări organice sau funcționale nu pot fi diferențiate rapid, prin explorările curente (nespecifice, micro-

biologice și serologice), de bolile infecțioase primare.

Diagnosticul pozitiv și diferențial este aici complicat și lent, el trebuind să facă uz de explorări foarte variate, posibile doar în centrele spitalicești cu diverși specialiști și bine dotate tehnic.

Pentru elucidarea acestor cazuri sînt indispensabile investigații speciale de laborator: hematologice, citologice, histologice, imunologice, biochimice etc.

Deseori sînt absolut necesare și diverse explorări paraclinice, dificile, cu o aparatură specială, costisitoare, uneori potențial riscante: examene radiologice (urografii, colangiografii, pneumo- sau retropneumoperitoneu, limfografii, angiografii); examene endoscopice (rectoscopii, bronhoscopii); scintigrafii, ecografii, tomografii computerizate, electroencefalografii, termografii, explorări funcționale etc. Folosirea acestor metode complicate trebuie făcută după evaluarea în prealabil a indicațiilor, randamentului lor prezumtiv în cazul în speță și a neajunsurilor lor.

În cazurile nerezolvate se recurge, cu multă prudență, la terapie de probă antiinfecțioasă, antiinflamatoare, cu citostatice și, uneori, la laparotomie exploratoare, cu prelevări din diverse organe pentru examene microbiologice și histologice.

Legislația antiepidemică în vigoare în țara noastră impune declararea bolilor infecțioase în mod diferențiat (Ministerul Sănătății — Profilaxia și combaterea bolilor transmisibile. Norme și instrucțiuni, 1961), după cum urmează:

Bolile din grupa A se declară individual și nominal, pe fișă specială A de declarare a bolilor transmisibile, Centrelor sanitaro-antiepidermice, în 24 de ore de la suspectarea sau confir-

marea lor. La externarea bolnavului se completează fișa B, de scoatere din evidență. *Bolile carantine* — holera, variola, pesta, febra galbenă — ca și tifosul exantematic și febra recurentă sînt supuse și unor reglementări internaționale. Ele se declară telefonic, în prima oră de la suspectare sau confirmare.

Din grupa A fac parte următoarele boli infecțioase: antraxul, botulismul, bruceloza, difteria, dizenteria amibiană, dizenteria bacilară, encefalita epidemică, febra galbenă, febra Q, febra butonoasă, febra recurentă, febra tifoidă, febrele paratifoide, hepatitele virale acute, holera, leptospirozele, leishmanioza, lepra, malaria, meningita cerebrospinală epidemică, psitacoza (ornitoza), morva, pneumonia atipică, pesta, poliomiелita, infecțiile produse de virusurile Coxsackie, Echo și adenovirusuri, scarlatina, sifilisul

florid, tetanosul, tifosul exantematic, tifosul murin, tuberculoza, tularemia, turbarea, variola, varioloidul. Această listă poate fi modificată de Ministerul Sănătății după necesitățile antiepidemice.

Bolile din grupa B se raportează numeric, lunar, pe formulare speciale, cu excepția focarelor de boli transmise care apar în colectivități și care se raportează imediat, telefonic, cum este cazul toxiiinfecțiilor alimentare, cînd depășesc 5 cazuri într-un focar sau cînd apar în colectivități.

Din grupa B fac parte următoarele boli infecțioase: anchilostomiaza, conjunctivita granulomatoasă, denga, febra papataci, gangrena gazoasă, gripa, helmintiazele, micozele pielii capului (favusul, microsporia, tricofitia), parotidita epidemică, rubeola, rujeola, toxiiinfecțiile alimentare, trichinoza, tusea convulsivă, varicela.

2

ANTIBIOGRAMA

Metodă de laborator foarte larg utilizată pentru ghidarea tratamentelor antimicrobiene, antibiograma reprezintă, din punct de vedere practic, o armă cu două tăişuri, ale cărei posibilităţi şi limite trebuie bine cunoscute. Cu indicaţii de aplicare, tehnică şi interpretare corecte, ea constituie un factor hotărâtor în terapie. Deficienţele de tehnică şi de interpretare o transformă însă deseori, din păcate, într-un criteriu pseudoştiinţific, care poate determina o atitudine greşită terapeutică, uneori cu urmări foarte grave.

Din nefericire nu există încă o metodă standardizată fidelă, reproducibilă şi simplă, fiind folosită în general metoda difuzimetrică comună, care furnizează doar indicaţii aproximative de interpretare.

În orice caz, antibiograma — cu foarte numeroasele ei posibilităţi de eroare, deseori neobservabile decât de specialiştii — trebuie să fie subordonată *evaluării generale a cazului respectiv, evaluare bazată pe criterii clinice, epidemiologice, de laborator şi de farmacologie a antibioticelor*. În practica medicală curentă, cu excepţia a foarte

puţine cazuri speciale, ea constituie doar un indicator auxiliar, de care trebuie să se ţină seama numai în măsura în care concordă cu celelalte elemente ale raţionamentului global.

Pentru a putea folosi cât mai bine indicaţiile furnizate de antibiogramă, este indispensabilă reamintirea unor succinte date de *tehnică, indicaţii, interpretare şi posibilităţi curente de eroare* (aşa-numitele „capcane“). Aceste date interesează în măsură egală pe clinician şi bacteriolog.

2.1. METODOLOGIA ANTIBIOGRAMEI

2.1.1. ALEGEREA AGENTULUI BACTERIAN (sau a produsului patologic pe care se va efectua antibiograma)

Este prima etapă tehnică, de importanţă covârşitoare.

Antibiograma trebuie efectuată doar pe tulpini bacteriene izolate din produse patologice semnificative, care să asigure certitudinea — sau cel puţin un grad cât mai mare de certitudine — asupra rolului real jucat în infecţia

respectivă. Astfel, bacteria va fi izolată de preferință din produse care în mod normal sînt sterile, cum ar fi sîngele, lichidul cefalorahidian, lichidul din diverse membrane seroase, sucul tisular obținut prin puncție. Agentul poate fi izolat și din colecții purulente diverse, pe cît posibil nedeschise anterior. Agenții izolați din cavități naturale care comunică cu exteriorul, din colecții deschise, de pe tegumente, din urină pot fi testați prin antibiogramă, păstrîndu-se însă rezervele necesare asupra semnificației patologice.

Nu se efectuează antibiograma decît pe *culturi pure*, culturile mixte furnizînd, de obicei, rezultate confuze, neinterpretabile. Antibiogramă „primară” cu însămînțarea directă pe mediul de cultură a unui produs monomicrobian cu cel puțin 10^5 bacterii/ml (urină, sînge, L.C.R.) poate fi utilizată doar ca excepție, pentru o indicație orientativă urgentă. Din cauza erorilor pe care le poate induce, ea va fi doar o investigare preliminară, care trebuie completată ulterior cu testarea bacteriei izolate din produs.

Bacteriile anaerobe sînt greu de studiat prin antibiogramă. Rezultatele prezintă variații mari deoarece nu există tehnici standardizate. O situație asemănătoare o întîlnim și în cazul fungilor. Pentru *Mycobacterium tuberculosis* se folosesc tehnici speciale. Pentru sulfamide și cotrimoxazol trebuie folosite medii speciale.

2.1.2. TEHNICA DE EFECTUARE A ANTIBIOGRAMEI

Tehnicile au multe variante, dar ele se încadrează în general în două tipuri principale, fiecare cu avantaje și dezavantaje caracteristice.

2.1.2.1. ANTIBIOGRAMELE SEMICANTITATIVE

Antibiogramele semicantitative folosesc variante ale *tehnicii difuziunii radiare*. Ele se efectuează prin inocularea bacteriei de studiat pe suprafața unui mediu solid, după care se aplică deasupra antibioticele sub formă de discuri sau pulberi. Sensibilitatea bacteriei la un anumit antibiotic este apreciată, aproximativ, după raza zonei de inhibiție a creșterii din jurul discului respectiv.

Corelația directă, dar complexă, care există între diametrul zonei de inhibiție a creșterii și concentrația minimă inhibitoare (CMI) se poate face doar prin *curbe de concordanță* (de regresii), care trebuie repetate pentru fiecare determinare cu un anumit antibiotic, deoarece reproductibilitatea nu poate fi realizată decît prin măsuri riguroase de standardizare, foarte greu de realizat în practică.

Vom descrie succint 3 variante tehnice, în ordinea crescîndă a preciziei informațiilor calitativ — semicantitative pe care le furnizează.

Antibiograma difuzimetrică comună (fig. 2.1.) se face prin tehnici nestandardizate, foarte variabile de la un laborator la altul. Variațiile bogăției inoculului, ale fazei de multiplicare a bacteriei, ale calității, pH și grosimii mediului, ale dimensiunii discului și concentrației antibioticului din el, ale timpului de incubare ș.a. sînt tot atîția factori care determină slaba reproductibilitate a rezultatelor, precum și slaba concordanță a rezultatelor cu concentrația minimă inhibitoare a bacteriei respective și cu eficiența terapeutică. Rezultatele, exprimate în mm ai razei de inhibiție, prin termenii de „sensibil”, „intermediar”, „rezistent” sau indicativele +,

++, +++, sînt arbitrare, mai mult calitative decît cantitative. Metoda aceasta, singura folosită actualmente pe scară largă, permite doar eliminarea antibioticelor complet inactive și, even-

cu o cantitate cunoscută de germeni, prin compararea suspensiei de germeni cu un etalon de turbiditate de sulfat de bariu, valoarea comparativă a metodei crește apreciabil.

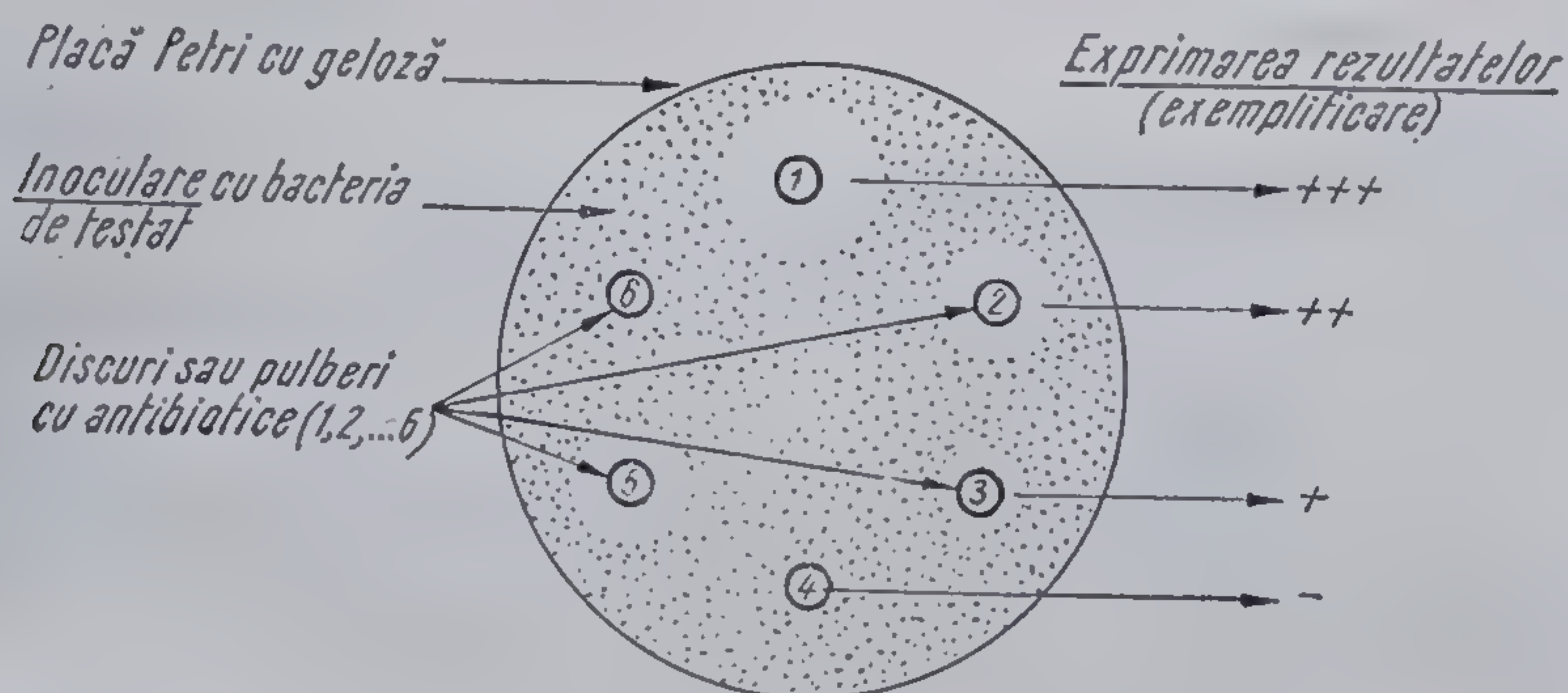


Fig. 2.1. — Antibiograma semicantitativă difuzimetrică comună. Inocularea se face cu tamponul, cu o cultură de 2—5 ore — pe mediu lichid — astfel diluată încît să se obțină colonii foarte apropiate, dar neconfluente. Rezultatele se pot reda prin expresii semicantitative sau prin dimensiunea în mm a razei zonei de inhibiție a creșterii, ca în exemplul de mai jos:

- +++ : foarte sensibil sau 16 mm;
- ++ : sensibil sau 10 mm;
- + : puțin sensibil sau 6 mm;
- : rezistent sau 0 mm.

tual, selecționarea antibioticelor extrem de active pe bacteria în cauză.

Antibiograma difuzimetrică comparativă, făcută după metoda Stokes modificată de Balș (fig. 2.2.) se efectuează pe bacteria de testat, în paralel — pe aceeași placă — cu o bacterie de referință de colecție, foarte sensibilă la antibiotice, din aceeași categorie de specie cu germenul de testat (cocii grampozitivi se compară cu un stafilococ, bacilii coliformi cu un colibacil, piocianicii cu un piocianic, klebsielele cu o klebsiela).

Prin această metodă se înlătură o parte din factorii de eroare ai metodei precedente, cum ar fi calitatea mediului și a discurilor de antibiotice, care sînt identice pentru bacteria test și cea de testat. Dacă se face inocularea

Rezultatele se exprimă cu termenii „sensibil“, „intermediar“, „rezistent“, prin compararea, la fiecare antibiotic, a zonelor de inhibiție a creșterii celor doi germeni. Dată fiind sensibilitatea la antibiotice, în general mare, a germenului testat, calificativul de „sensibil“ și chiar cel de „intermediar“ conferă șanse mari de eficiență antibioticului respectiv.

Această variantă, doar puțin mai complicată tehnic decît precedenta, este net superioară și merită a fi mai larg folosită ca metodă de rutină.

Antibiograme difuzimetrice rapide se pot face — ca variante ale tehnicilor descrise anterior — prin folosirea unui mediu cu un indicator redox (sînge sau clorură de trifeniltetrazoliu); ele

permit — în unele cazuri — citirea rezultatelor orientative în 3—4 ore.

Antibiograma difuzimetrică standardizată se face prin tehnica Bauer-Kirby-Sherris-Turck sau, mai rar, prin

multiplicare a bacteriilor, mediul, concentrația antibioticelor și interpretarea sînt riguros standardizate. Metoda este foarte pretențios de executat și, de aceea, este aplicată de foarte puține

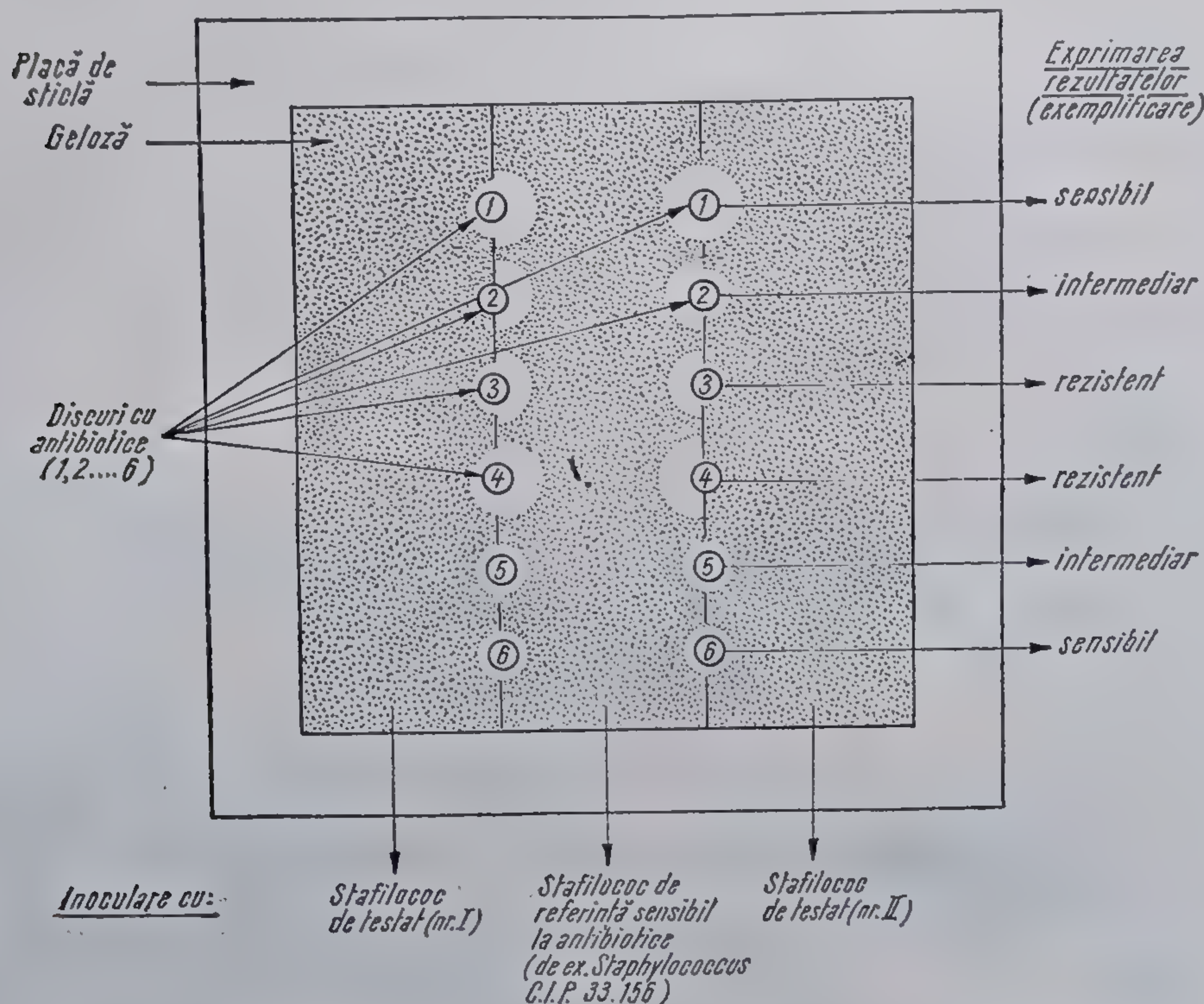


Fig. 2.2. — Antibiograma semicantitativă difuzimetrică comparativă (Stokes)

Inocularea se face cu culturi de 2—5 ore — pe mediu lichid — astfel diluate încît să se obțină colonii foarte apropiate, dar neconfluente. Rezultatele se exprimă în funcție de mărimea razei zonei de inhibiție a creșterii bacteriei de testat (T), raportată la aceea a bacteriei de referință (R), după cum urmează:

- sensibil: T egală sau aproape egală cu R
- intermediar: T de cca $1/2$ din R
- rezistent: T mai mic de $1/3$ din R

variantea Barry sau prin tehnica Ericsson. Aceste metode sînt singurele recunoscute pe plan internațional ca furnizînd rezultate reproductibile și corelabile cu rezultatele obținute la bolnavi. Bogăția inoculului, faza de

laboratoare. De mare importanță este faptul că această metodă poate corela, pe de o parte, rezultatele exprimate în mm ai diametrului zonei de inhibiție cu CMI a antibioticului respectiv și, pe de altă parte, cu rezulta-

tele ce sînt de așteptat la bolnav pentru o anumită sensibilitate. Indicațiile sensibilității la antibiotice sînt redată în termenii: „sensibil“, „intermediar“, „rezistent“. Metoda face trecerea către cele cantitative, datorită fidelității și reproductibilității sale.

2.1.2.2. ANTIBIOGRAMELE CANTITATIVE

Antibiogramele cantitative sînt singurele metode care indică CMI și respectiv concentrația minimă bactericidă (CMB), exprimate în μg sau unități internaționale/ml. Există două variante tehnice ale tehnicii diluțiilor, cu inoculări de mărime determinată.

Mueller-Hinton (fig. 2.3.). După o incubare de 18 ore se citește ultima diluție care a inhibat creșterea bacteriei și care corespunde CMI. Făcînd după 24 de ore subculturi din tuburile în care bacteria nu a crescut, pe medii solide fără antibiotice, se poate determina CMB, care corespunde ultimei concentrații de antibiotic care a ucis bacteriile inoculate. Rezultatele sînt exprimate în μg sau unități/ml. Se face și un tub martor, inoculat și păstrat 24 de ore la 4°C , pentru verificarea densității inoculului.

Metoda este precisă, dar mult mai complicată și costisitoare decît metodele difuzimetrice. Este indicată în

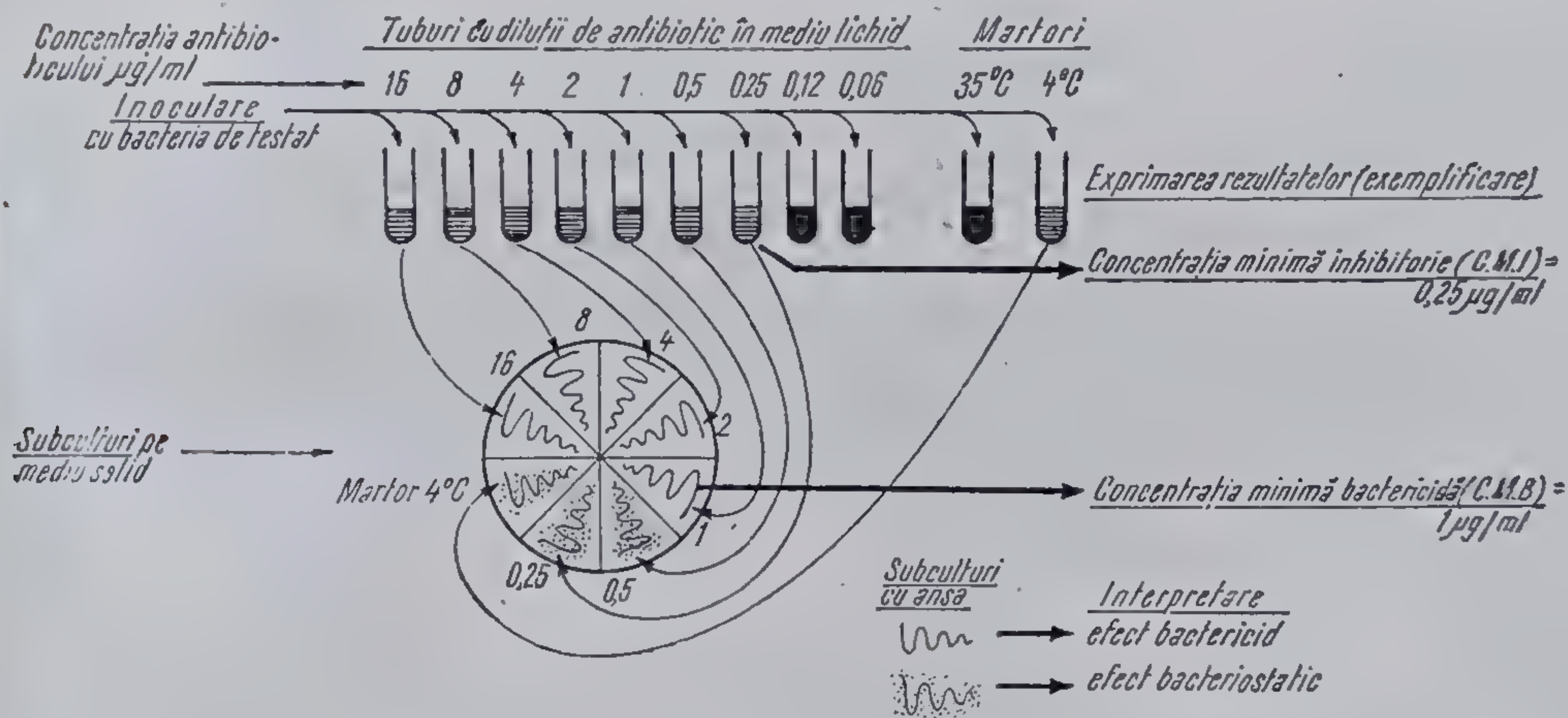


Fig. 2.3. — Antibiograma cantitativă prin diluții în mediu lichid (determinarea C.M.I. și C.M.B.).

Inocularea se face — cu volume egale cu mediul în care se află diluțiile de antibiotic — cu diluție 1/2 000 dintr-o cultură pe mediu lichid de 18 ore sau, preferabil, cu o diluție dintr-o cultură pe mediu lichid de 2—5 ore, astfel calculată încît să conțină circa 10^8 bacterii vii/ml. Subculturile se fac prin dispersie cu ansă, pe o placă Petri cu mediu solid, din fiecare tub rămas limpede după o incubare de 18 ore la 35°C .

Antibiograma prin diluții în mediu lichid se face inoculînd o cantitate standardizată turbidimetric din bacteria de testat în tuburi cu concentrații descrescînde de antibiotic, pe bulion

septicemii, endocardite bacteriene, unele meningite purulente, osteomielite și infecții la imunodeprimați, boli în care vindecarea depinde în cea mai mare măsură de corectitudinea tera-

piei antibacteriene. Se consideră, în general, că infecțiile produse de bacterii cu CMI egal sau mai mic de $3 \mu\text{g/ml}$ au de obicei o evoluție favorabilă sub tratamentul cu antibioticul respectiv.

(fig. 2.4.). Metoda este indicată doar pentru laboratoarele mari, la care se cer multe determinări ale CMI în fiecare zi, precum și pentru studierea unui număr mai mare de bacterii izolate pe o perioadă mai lungă.

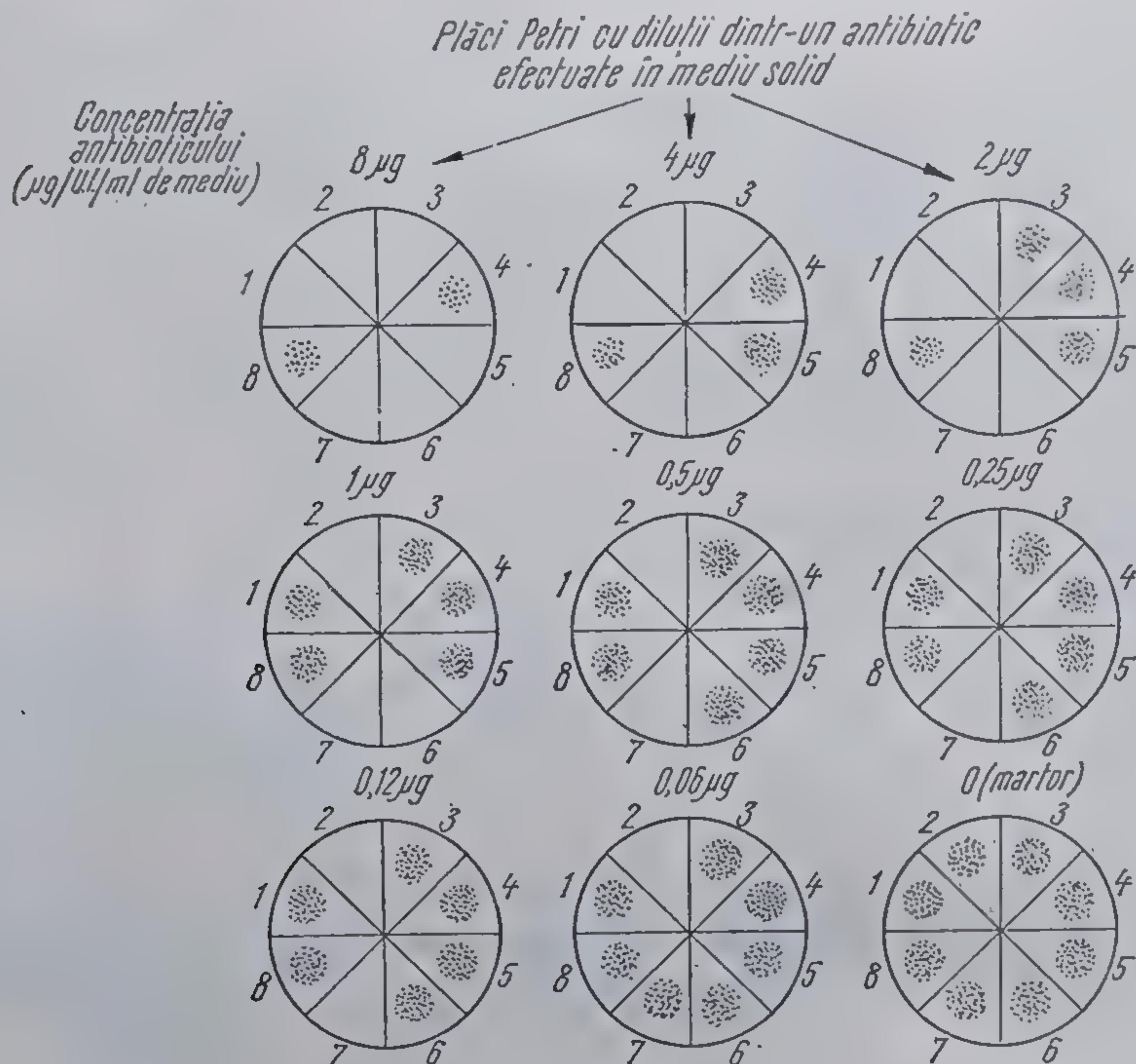


Fig. 2.4. — Antibiograma cantitativă prin diluții în mediu solid (determinarea C.M.I.)

Inocularea se face cu o ansă calibrată care să transfere $0,001-0,002 \text{ ml}$ pe o suprafață circulară de $5-8 \text{ mm}$ diametru (fără dispersare) dintr-o cultură pe mediu lichid de 18 ore, preferabil o cultură de 2-5 ore, astfel diluată încât să conțină cca 10^4 bacterii vii pe inocul. Bacteriile de testat (1, 2 ... 8) sunt inoculate pe fiecare placă în sectoarele cu același număr. Exprimarea rezultatelor — concentrația minimă inhibitorie (C.M.I.) — se face în μg (U)/ml, în exemplul din figură ele fiind: C.M.I.₁ = 2; C.M.I.₂ = 0,06; C.M.I.₃ = 4; C.M.I.₄ > 8; C.M.I.₅ = 8; C.M.I.₆ = 1; C.M.I.₇ = 0,12; C.M.I.₈ > 8.

Antibiograma prin diluții în mediu solid diferă de precedenta doar prin faptul că diluțiile de antibiotice se fac în geloză topită și turnată în plăci pe care se inoculează apoi cantități standardizate din bacteriile de testat

2.1.3. ALEGEREA ANTIBIOTICELOR FOLOSITE LA ANTIBIOGRAMĂ

Este un punct important al tehnicii, la care clinicianul trebuie să colaboreze cu bacteriologul.

Este de preferat ca lista antibioticelor care trebuie testate să fie discutată în comun pentru fiecare caz, în funcție de bacteria în cauză, de localizarea și gravitatea infecției, de starea funcțională a bolnavului și de antibioticele disponibile. În general, se folosește câte un singur reprezentant al grupelor de antibiotice la care există rezistență încrucișată: penicilină G, V și ampicilină pe cocci gram-pozitivi și diferitele variante de peniciline rezistente la penicilinază, cefalosporine, tetraciclone, sulfamide, macrolide, lincosanide, aminoglicozide.

În practică se folosesc câteva seturi de antibiotice în funcție de tipul bacteriei și al infecției, în fiecare set testându-se de rutină 5—6 antibiotice uzuale de elecție (câte încap pe 1/2 placă la metoda Stokes, modificată de Balș) și — la cerere specială — cele de rezervă, care sînt uneori mai puțin active sau mai toxice, mai greu de obținut, mai costisitoare (vezi tabelul 2.I.). Este inutil și neeconomic din punct de vedere material și al timpului să se testeze toate bacteriile izolate (fără cererea clinicianului) la toate antibioticele disponibile.

Tabelul 2.I.

Seturile de antibiotice recomandabile pentru antibiogramă

Bacteria/infecția	Antibiotice		Observații
	uzuale	de rezervă	
<i>Staphylococcus</i> sp.	penicilină G oxacilină eritromicină cotrimoxazol gentamicină rifampicină	lincomicină cefalotină pristinamicină kanamicină novobiocină cloramfenicol	În infecțiile grave este necesară depistarea eterorezistenței manifestată mai ales față de meticilină: medii cu clorură de sodiu 5%, inocul bogat, incubare la 30—35°C Pentru tulpinile foarte rezistente este necesară testarea la asocierea oxacilină + gentamicină/kanamicină, sau, mai rar, eritromicină + aminoglicozide/rifampicină
<i>Streptococcus faecalis</i> (enterococ)	ampicilină penicilină G streptomycină kanamicină gentamicină cotrimoxazol	eritromicină tetraciclina cloramfenicol	În infecțiile severe este obligatorie testarea acțiunii asocierii de penicilină G/ampicilină/eritromicină + kanamicină/gentamicină/ streptomycină
<i>Streptococcus</i> sp. aerobi și anaerobi, cu excepția <i>Streptococcus faecalis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Haemophilus</i> sp.	penicilină G ampicilină eritromicină cotrimoxazol tetraciclina cloramfenicol	lincomicină cefalotină rifampicină sulfamide	Pentru <i>Streptococcus pyogenes</i> (grupa A) și <i>Streptococcus pneumoniae</i> nu este necesară antibiograma, ei fiind constant sensibili la penicilină G și eritromicină

(Continuare) Tabelul 2.1.

Bacteria/infecția	Antibiotice		Observații
	uzuale	de rezervă	
Enterobacterii: <i>Escherichia coli</i> <i>Salmonella</i> sp. <i>Shigella</i> sp. <i>Klebsiella-Enterobacter</i> sp. <i>Proteus</i> sp. indol negativ (<i>P. mirabilis</i>) <i>Yersinia</i> sp. ș.a.	ampicilină kanamicină gentamicină cotrimoxazol cloramfenicol tetraciclină	cefalotină colistină streptomicină sulfamide acid nalidixic nitrofurantoină	Sulfamidele, acidul nalidixic și nitrofurantoinul sînt incluse în testare numai în infecțiile urinare Sulfamidele și acidul nalidixic sînt rar utile și în infecții extraurinare În infecțiile severe cu bacterii rezistente este necesară testarea asocierii ampicilină/cefalotină + gentamicină/kanamicină/streptomicină
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Proteus</i> sp. indol pozitiv (<i>P. vulgaris</i> , <i>P. rettgeri</i> , <i>P. morganii</i>) <i>Serratia marcescens</i>	gentamicină kanamicină cotrimoxazol tetraciclină cloramfenicol colistină	tobramicină carbenicilină cefalotină acid nalidixic streptomicină sulfamide	<i>Proteus</i> sp. nu se testează la colistină, la care este constant rezistent Uneori este utilă studierea asocierii gentamicină/tobramicină + carbenicilină
Infecții urinare	sulfizoxazol acid nalidixic nitrofurantoin cotrimoxazol ampicilină tetraciclină	kanamicină gentamicină cefalotină carbenicilină colistină cicloserină	Antibiograma este indicată doar după o terapie de probă de 3—4 zile cu sulfamide/acid nalidixic/nitrofurantoin Antibioticele testate vor avea concentrații de 10—20 de ori mai mari decît cele folosite în celelalte infecții
Infecții digestive	ampicilină cotrimoxazol tetraciclină cloramfenicol furazolidon acid nalidixic	neomicină kanamicină gentamicină colistină sulfamide	Pentru antibioticele neresorbabile digestiv (aminoglicozide, colistină), CMI care indică rezistența sînt mai mari, deoarece în tubul digestiv se pot obține concentrații mai înalte decît cele realizate sistemic
Bacterii anaerobe: <i>Bacteroides</i> sp. <i>Clostridium</i> sp. <i>Fusobacterium</i> sp. <i>Eubacterium</i> sp. <i>Actynomices</i> sp. <i>Peptostreptococcus</i> sp. <i>Peptococcus</i> sp.	metronidazol penicilină G lincomicină cloramfenicol tetraciclină eritromicină	rifampicină	Antibiograma este necesară mai ales pentru <i>Bacteroides fragilis</i> , care are variații mari de sensibilitate; ceilalți anaerobi sînt mult mai constant sensibili Se preferă metodele care folosesc diluții

2.1.4. TESTAREA ACȚIUNII BACTERICIDE A ANTIBIOTICELOR

Testarea acțiunii bactericide a antibioticelor, mai rar folosită, are aceleași indicații ca și antibiograma cantitativă: în primul rând endocarditele

2.1.5. TESTAREA ACȚIUNII ASOCIERILOR DE ANTIBIOTICE

Testarea asocierilor de antibiotice se efectuează rareori: în endocarditele produse de enterococi sau alți streptococi rezistenți la penicilină, în septi-

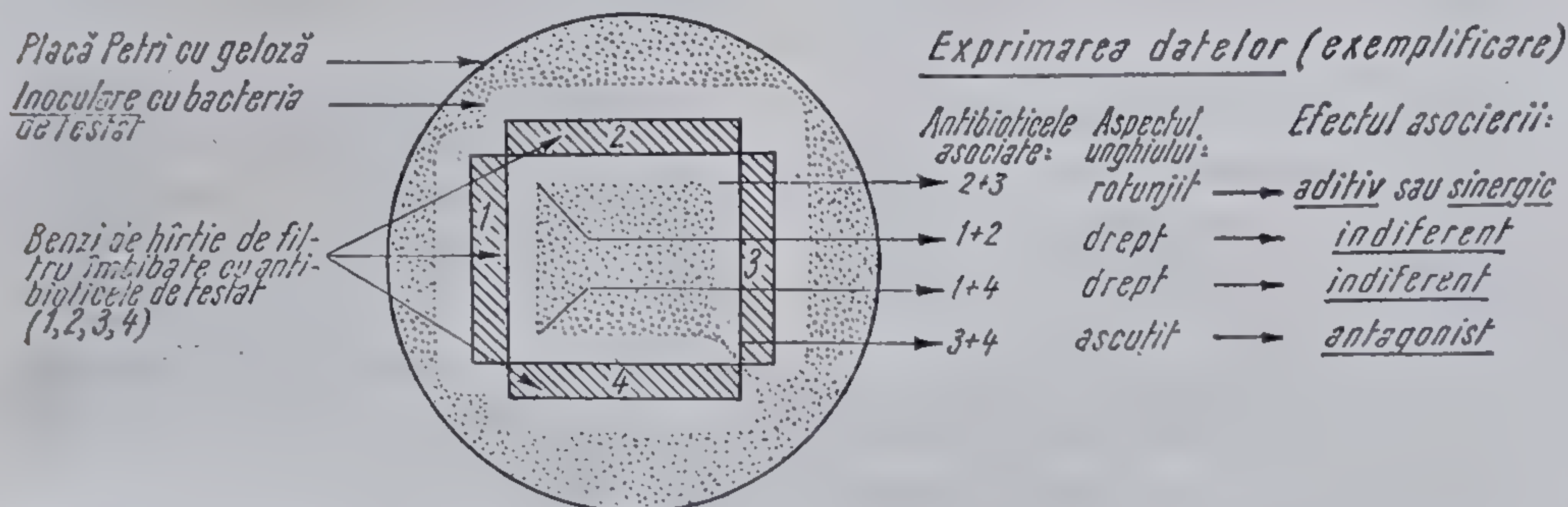


Fig. 2.5. — Studiarea acțiunii bacteriostatice a combinațiilor de antibiotice pe mediu solid. Inocularea se face ca la fig. 2.1. Interpretarea se face după aspectul unghiului format de zonele de inhibiție ale antibioticelor din benzile de hîrtie alăturate.

bacteriene, dar și septicemiile, unele meningite purulente, infecțiile la bolnavii imunodeprimați. Ea poate fi apreciată semicantitativ în antibiogramele difuzimetrice prin subcultivarea zonei de inhibiție a creșterii cu ajutorul unei benzi de hîrtie de filtru, cu care se face o amprentă pe un mediu solid fără antibiotice. Cantitativ, ea poate fi studiată prin subculturi pe mediu solid făcute din tuburile necrescute ale antibiogramei prin diluții în mediu lichid.

cemii sau alte infecții grave produse de bacili gramnegativi sau de stafilococi rezistenți la peniciline rezistente la penicilază. Metoda cea mai simplă este aplicarea pe o placă cu mediu solid însămîntată cu bacteria de studiat, a unor benzi de hîrtie de filtru de circa 10 × 80 mm, încrucișate în unghi drept (fig. 2.5.), imbibate în soluțiile de antibiotice de studiat. Se recomandă concentrațiile de antibiotice din tabelul 2.II.

Tabelul 2.II.

Concentrații de antibiotice recomandabile pentru studierea efectelor asocierilor

Antibiotico	μg/ml	Antibiotico	μg/ml
Ampicilină	500	Lincomicină	200
Carbenicilină	1 000	Novobiocină	50
Cefalotină	50	Oxacilină	400
Cloramfenicol	1 000	Penicilină G	100 U.I.
Eritromicină	200	Rifampicină	50
Gentamicină	100	Streptomicină	1 000
Kanamicină	1 000	Tetracilină	200

2.2. INDICAȚIILE EFECTUĂRII ANTI-BIOGRAMEI

Indicațiile efectuării antibiogramei sînt foarte variate, în funcție de tipul infecției și al bacteriei respective.

Antibiograma este *obligatorie* (și prin metodele cele mai precise disponibile: diluții în bulion sau în mediu solid sau măcar difuzimetric comparativ) în infecțiile bacteriene foarte grave: septicemii, endocardite bacteriene, meningite purulente (altele decît cele cu pneumococ sau meningococ), osteomielite, empieme, infecții grave la bolnavii imunodeprimați.

Antibiograma este *utilă* în toate celelalte infecții severe produse de agenți infecțioși cu sensibilitate variabilă la antibiotice, cum sînt stafilococii, streptococii (alții decît cei betahemolitici grupa A), gonococii, bacteriile enterale gramnegative (inclusiv *Salmonella typhi*), *Listeria monocytogenes*, *Bacteroides fragilis*, fungii, bacilii tuberculoși etc. Este utilă, de asemenea, antibiograma bacteriilor izolate din urină în infecțiile urinare (puține), care nu răspund satisfăcător la sulfamide, acid nalidixic, nitrofurantoin sau cotrimoxazol. O altă indicație, uneori utilă, este furnizată de încercarea de sterilizare a purtătorilor (*Shigella*, *Salmonella*, *Staphylococcus* etc.).

Antibiograma este indicată (rareori) ca *orientare generală* la un bolnav anumit, în sondarea periodică a principalelor specii bacteriene care produc: diaree acute (*Shigella*, *E. coli* enteropatogen), complicații pulmonare în epidemiile de gripă (*Staphylococcus* sp., *Haemophilus influenzae*), infecții nozocomiale (bacterii izolate din plăgi supurate, arsuri, saprofiți de pe piele etc.).

Cunoașterea statistică aproximativă a chimiosensibilității acestor bacterii — într-o anumită zonă geografică (spital, pentru infecțiile nozocomiale) și o anumită perioadă — permite orientarea selectivă rațională a terapiei antimicrobiene, chiar în cazul neefectuării antibiogramei la bolnavul în cauză.

Este de obicei *inutil* să se efectueze antibiogramă pentru bacterii cu sensibilitate constantă la unele antibiotice ca, de exemplu, testarea la penicilină a pneumococilor, a meningococilor, a streptococilor betahemolitici grupa A sau a clostridiilor. Este inutilă și derutantă antibiograma „globală” efectuată pe flora mixtă izolată din cavitatea bucofaringiană, din spută, din tubul digestiv și tractul genital, din plăgi sau chiar din urină (infecții mixte). La nevoie, se va efectua testarea acelor tulpini izolate considerate (pe criterii foarte labile deseori) că ar putea avea rol patogen în cazul în speță.

Este inutilă antibiograma bacteriilor izolate în infecțiile cu mare tendință la vindecare, fie spontană, fie cu tratament standard minimal, cum sînt diareele acute, plăgile simple infectate, anginele acute și altele.

Tot de utilitate relativ restrînsă este antibiograma bacteriilor izolate din infecții localizate susceptibile a fi tratate prin aplicarea locală a unor antibiotice neiritante în concentrație foarte mare. În această situație, antibioticele își depășesc deseori spectrul obișnuit de activitate (de exemplu, penicilina G, în concentrații foarte mari, devine activă pe *Proteus* și colibacili, bacterii care apar ca rezistente la antibiograma uzuală).

2.3. INTERPRETAREA ANTIBIOGRAMEI ÎN ALEGEREA ANTIBIOTICELOR

Se recomandă ca, în general, interpretarea să se facă prudent, cu mult simț critic și doar în contextul general al evaluării bolnavului în cauză. *Rezultatele antibiogramelor sunt doar o indicație orientativă și nu una fermă în alegerea terapiei*, așa cum de altfel sunt și foarte multe dintre rezultatele celorlalte explorări de laborator. Interpretarea buletinului furnizat de laborator se face numai de către clinician, pe criterii complexe, având mereu prezenți în minte parametrii ce pot duce la discordanțe între sensibilitatea unei bacterii *in vitro* și posibilitatea de a influența *in vivo*, cu antibioticul respectiv, infecția rezultată.

Criteriile principale de care trebuie să se țină seama în optarea pentru antibioticoterapie și în alegerea antibioticelor într-o infecție sunt — în afara antibiogramelor — următoarele:

- *Șansele de vindecare spontană* a infecției, apreciate pe baza cunoștințelor generale din literatură și din experiența proprie și pe baza evaluării cazului în speță. Antibioticele și, ca atare, antibiograma vor intra în discuție doar în bolile mai severe, în care terapia antibacteriană poate fi avantajoasă.

- *Afectarea anterioară a rinichiului, ficatului, măduvei osoase* etc. poate să impună renunțarea la antibioticele toxice pentru aceste organe.

- *Hipersensibilizarea bolnavului* — mai ales la peniciline — este un element important de renunțare la antibioticele periculoase.

- *Proprietățile farmacologice ale antibioticelor* decid în mare măsură opțiunea clinicianului. Astfel, vor fi preferate, la sensibilitate egală sau chiar

ușor inferioară, antibioticele care difuzează mai bine la locul infecției, care sunt mai bine suportate, mai puțin toxice și, ca atare, pot fi administrate în doze mai mari și cure prolongate, fără pericol.

- *Localizarea infecției* este un alt criteriu hotărâtor. De exemplu, infecțiile urinare pot fi, în general, bine influențate de drogurile care se concentrează în urină, chiar dacă bacteria respectivă nu este foarte sensibilă. În condiții de acces redus al antibioticelor la nivelul infecției, rezultatele vor fi nule, chiar cu antibiotice foarte active *in vitro* (zone slab irigate, colecții nedrenate, țesuturi necrozate, sechestre etc.).

- În *infecțiile mixte* se preferă antibioticele cu spectru mai larg. Astfel, de exemplu, într-o infecție genitală *post-partum* sau *post-abortionum* există cu mare probabilitate o asocieră de bacterii aerobe și anaerobe, fapt care face să fie indicate antibiotice cu acțiune pe mai multe grupe de germeni, cum sunt lincomicina, gentamicina, cloramfenicolul, tetraciclina, eritromicina, cotrimoxazolul.

- *Antagonismul cu alte antibiotice* este (mai ales prin amestecare în aceeași seringă) un alt criteriu de alegere. Astfel, în general, se evită asocierea penicilinelor cu cloramfenicol, cu lincosamide sau cu rifampicină.

- *Efectul bactericid* al unor antibiotice face ca acestea să fie indicate în toate infecțiile grave.

- *Gama de antibiotice disponibile și costul acestora* constituie un alt criteriu de alegere a terapiei antibacteriene.

Interpretarea antibiogramelor în raport cu rezultatele clinice scontate este ușoară (rareori) când sunt realizate următoarele condiții: infecție monotologică cu agent patogen cert; tehnică precisă (CMI/CMB sau difuzi-

metrică standardizată); penetrabilitate bună a antibioticelor în focarul infecțios; funcții renale, hepatice, modulare normale; lipsa sensibilizării. Doar în aceste cazuri se poate opta direct pentru antibioticul cel mai activ indicat de antibiogramă.

Interpretarea este însă dificilă în toate celelalte situații, care sînt și cele mai numeroase, buletinul de antibiogramă devenind doar unul dintre multiplele argumente folosite în selecția drogului antibacterian cel mai indicat.

Nu se va aștepta rezultatul antibiogrammei în infecțiile grave și în cele presupus mixte (aerobe + anaerobe), ci tratamentul va fi început pe baza prezumției etiologice, imediat după efectuarea prelevărilor corecte de produse patologice pentru investigații bacteriologice. Rezultatul ulterior al antibiogrammei va servi, eventual, la corectarea schemei terapeutice inițiale, mai ales dacă aceasta nu se arată suficient de activă sau este prea toxică, greu de suportat sau este costisitoare. În cazurile de răspuns favorabil, antibiograma nu trebuie să determine, în general, modificarea terapiei care s-a dovedit eficientă. În cazul în care nu există suficientă garanție în privința semnificației patologice a agentului testat sau a calității minimal satisfăcătoare a tehnicii de lucru, este mai prudentă selectarea terapiei bazată preponderent pe raționamentul general asupra bolnavului decît pe o antibiogramă defectuoasă, care poate genera atitudini eronate.

Terminologia recomandabilă a exprimării rezultatelor antibiogrammei este cea utilizată de tehnica difuzimetrică standardizată, folosită și la antibiogrammele cantitative prin metoda diluțiilor succesive (care indică CMI). Metoda difuzimetrică comună folosește

în mod abuziv aceeași termeni care, la această metodă, pot induce clinicianul în eroare.

Sensul recomandabil al terminologiei este următorul:

— „sensibile“ sînt tulpinile care produc o infecție ce este de așteptat să răspundă la o terapie corectă cu doze uzuale din antibioticul respectiv;

— „intermediare“ sînt tulpinile care ar trebui să răspundă doar la doze foarte mari sau care determină infecții urinare (dacă antibioticul se concentrează în urină);

— „rezistente“ sînt tulpinile care nu sînt inhibitate de concentrațiile de antibiotice care pot fi realizate în organism.

Tabelul 2. III. exprimă corelațiile — stabilite prin ample studii în colaborare — între CMI ale antibioticelor și rezultatele clinice obținute în antibioticoterapia sistemică, fapt care permite utilizarea adecvată a noțiunilor de „bacterii sensibile“ și „bacterii rezistente“. Indicațiile tabelului nu sînt aplicabile în antibioticoterapia locală, în care sînt influențate și bacteriile mai puțin sensibile, datorită concentrațiilor foarte mari ce pot fi realizate.

2.4. ERORILE PRINCIPALE CARE POT FI GENERATE DE ANTIBIOGRAMĂ

Antibiograma întinde deseori „capcane“ de temut medicilor prea încrezători în această metodă de laborator. Ea poate fi foarte utilă doar privită în contextul evaluării infecției bolnavului, antibioticelor și celorlalte metode de terapie infecțioasă.

Dacă *bacteria testată nu este cea patogenă*, ci doar un saprofit inocent,

Tabelul 2.III.

Standarde orientative de interpretare a sensibilității terapeutice a bacteriilor în funcție de CMI, în administrare sistemică a antibioticelor

Antibiotice	CMI (μg sau U.I./ml)	
	sensibili	rezistenți
Ampicilină Enterobacteriaceae și <i>Streptococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus</i> sp. Celelalte bacterii	$\leq 5-15$ $\leq 0,1$ $\leq 1,5$	≥ 32 $> 0,1$ ≥ 32
Carbenicilină <i>Proteus</i> sp., <i>E. coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 16 ≤ 125	≥ 32 ≥ 250
Cefalosporine	≤ 10	≥ 32
Cloramfenicol	$\leq 12,5$	≥ 25
Clindamicină	≤ 2	≥ 8
Colistină	< 25 U.	≥ 50 U.
Eritromicină	≤ 2	≥ 8
Gentamicină	≤ 6	$> 12,5$
Kanamicină	≤ 6	≥ 25
Lincomicină	≤ 2	≥ 8
Meticilină	$\leq 2,5$	$> 2,5$
Nalidixic, acid (infecții urinare)	$\leq 12,5$	$> 12,5$
Nitrofurantoin (infecții urinare)	≤ 25	> 100
Oxacilină	$\leq 0,6$	$> 0,6$
Penicilină G <i>Staphylococcus</i> sp. <i>Streptococcus faecalis</i> Celelalte bacterii	$\leq 0,1$ (0,16 U.) $< 5-15$ (8-24 U.) $< 1,5$ (2,4 U.)	$> 0,1$ (0,16 U.) ≥ 32 (50 U.) ≥ 32 (50 U.)
Polimixină B	< 25 U.	≥ 50 U.
Streptomycină	≤ 6	≥ 15
Sulfamide (infecții urinare)	≤ 10 mg/100 ml	> 35 mg/100 ml
Tetraciclina	≤ 4	$> 12,5$

întreaga informație adusă de antibiogramă este inutilizabilă.

Dacă bacteria testată este doar una dintr-o asocieră de 2—3 bacterii implicate efectiv în infecția în cauză (de exemplu, în septicemiile *post-abortum*) terapia — deși îndreptată numai împotriva unui singur agent din asocieră — poate fi totuși eficace, organismul gazdă putând uneori neutraliza singur pe celălalt agresor (mai ales dacă acesta este un anaerob).

Încrederea excesivă acordată indicațiilor antibiogramei, de obicei efectuată prin metoda difuzimetrică comună (cea mai discutabilă), generează deseori erori. Sensibilitățile indicate pot fi uneori mai mici decât în realitate datorită unui inocul prea bogat, unui mediu în strat prea gros, unor discuri de antibiotice perimate ș.a., ceea ce face să se renunțe în mod eronat la unele antibiotice, care sînt, în realitate, active. Rareori ele pot fi mai mari decât în realitate, de exemplu prin supra-dozarea antibioticelor din unele discuri preparate de casele producătoare de antibiotice. Existența unei rezistențe „eterogene” a stafilococilor față de peniciline rezistente la penicilinază afectează doar o proporție redusă de tulpini din întreaga populație care — la metodele uzuale — apare ca fiind sensibilă. Evidențierea acestei rezistențe eterogene se face folosind inocul bogat, o geloză cu ClNa 5% și o incubare la 35°C. Folosirea antibiogramei difuzimetrice comparative, a celei standardizate sau a determinării CMI prin metodele diluțiilor, evită multe dintre

aceste erori, deși tehnicile uzuale pot da curent erori de ordinul a 100—200%.

Neluarea în considerare a proprietăților farmacologice ale drogurilor reprezintă altă sursă de erori. Astfel, de exemplu, numeroase bacterii sînt sensibile *in vitro* la neomicină, polimixină B, acid nalidixic etc., dar utilizarea acestora este complet contraindicată în infecții sistemice din cauza toxicității lor mari (primele două) sau a concentrațiilor eficiente realizate numai în urină (acidul nalidixic).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Balș M. — Testarea sensibilității germenilor la antibiotice, *Viața med.*, 1976, 23, 207.
- Bauer A. W., Kirby W.M.M., Sherris J.C., Turek M. — Antibiotic susceptibility testing by a standard single disk method, *Amer. J. clin. Path.*, 1966, 45, 493.
- Erricsson H.M., Sherris J. C. — Antibiotic sensitivity testing. Report of an international collaborative study. *Acta path. microbiol. scand. (Sect. B)*, 1971, 217 (suppl.), 1—90.
- Garrod L. P., Waterworth P. M., Pamela M. — A study of antibiotic sensitivity testing with proposals for simple uniform methods, *J. clin. path.*, 1971, 24, 779.
- Gavan T. L. — In vitro antimicrobial susceptibility testing. Clinical implications and limitations, *Med. clin. N. Amer.*, 1974, 58, 493.
- Ryan K. J., Schoenknecht F. D., Kirby W.M.M. — Discsensitivity testing, *Hosp. Pract.*, 1970, 1, 91.
- Schoenknecht F. D. — The Kirby-Bauer technique in clinical medicine and its application to carbenicillin, *J. inf. Dis.*, 1973, 127 (suppl.), S 111.

CONTROLUL ANTIBIOTICOTERAPIEI

Antibioticoterapia trebuie controlată, prin metode complexe, din punctul de vedere al *eficienței* și al *eventualei sale nocivități*. Controlul se face de către clinician, în colaborare cu radiologul, biochimistul, hematologul și bacteriologul. Este util ca medicul clinician să cunoască principiile, accesibilitatea și fiabilitatea metodelor de laborator de determinare a acțiunii antibacteriene a produselor patologice și a dozărilor de antibiotice.

3.1. CONTROLUL EFICIENȚEI ANTIBIOTICOTERAPIEI

Criteriile clinice sînt indispensabile și, de cele mai multe ori, suficiente în infecțiile ușoare și medii produse de bacterii constant sensibile la antibioticele folosite.

Sindromul infecțios general nespecific și febra sînt principalele criterii. Ameliorarea lor paralelă denotă, de obicei, o eficiență satisfăcătoare. Ameliorarea stării generale și a manifestărilor locale ale infecției, cu persistența sau cu reapariția febrei, sugerează etio-

logia medicamentoasă a febrei. Întreruperea antibioticelor duce, de obicei, în aceste cazuri, la defervescență în 1—3 zile (fig. 3.1.).

Manifestările inflamatorii locale (respiratorii, digestive, urinare, neurologice, ale țesuturilor moi etc.) și generale (splenomegalie, adenopatii etc.) sînt alte criterii utile.

Criteriile paraclinice completează evaluarea clinică a eficienței terapiei: examenele radiologice, rectoscopice, scintigrafice, testele funcționale etc.

Criteriile nespecifice de laborator citologice (leucograma, examenul citologic al urinei, al L.C.R. etc.), biochimice (proteinozahia, proteinurie etc.), testele nespecifice de inflamație (V.S.H., proteina C reactivă etc.) contribuie la urmărirea rezultatelor terapiei.

Criteriile specifice de laborator sînt necesare în infecțiile care nu răspund la terapie, în unele infecții grave care necesită o terapie prelungită (cum sînt endocarditele și meningitele bacteriene, septicemiile, osteomielitele) și în infecțiile urinare care uneori pot răspunde favorabil din punct de vedere

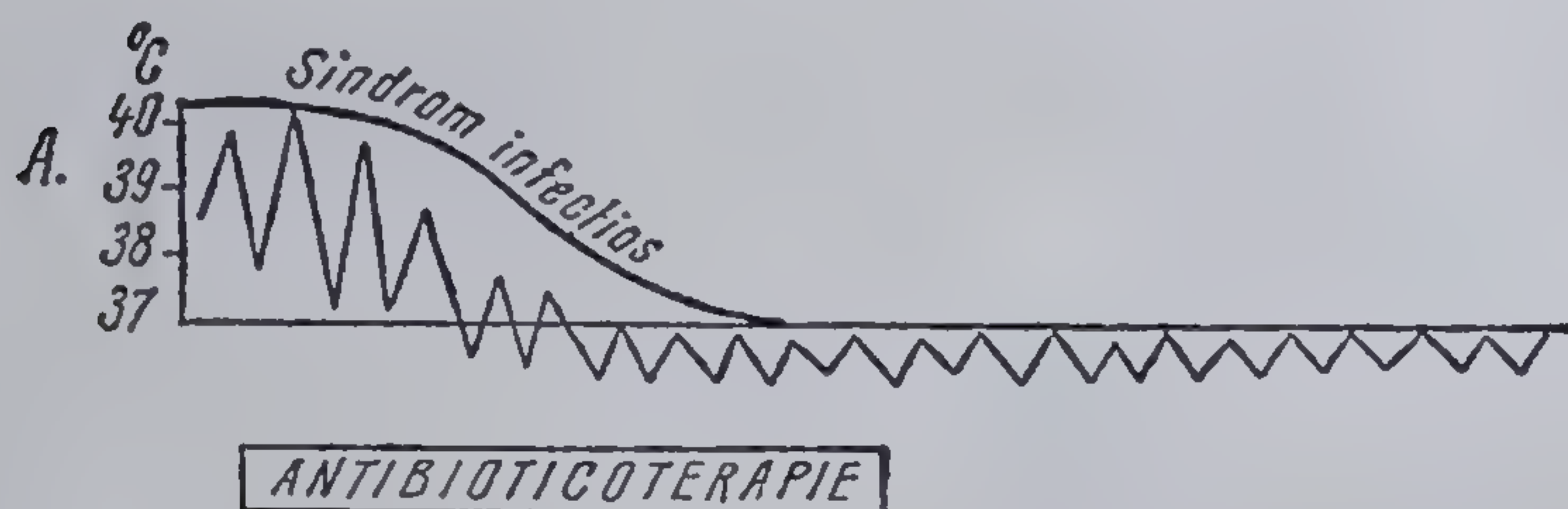
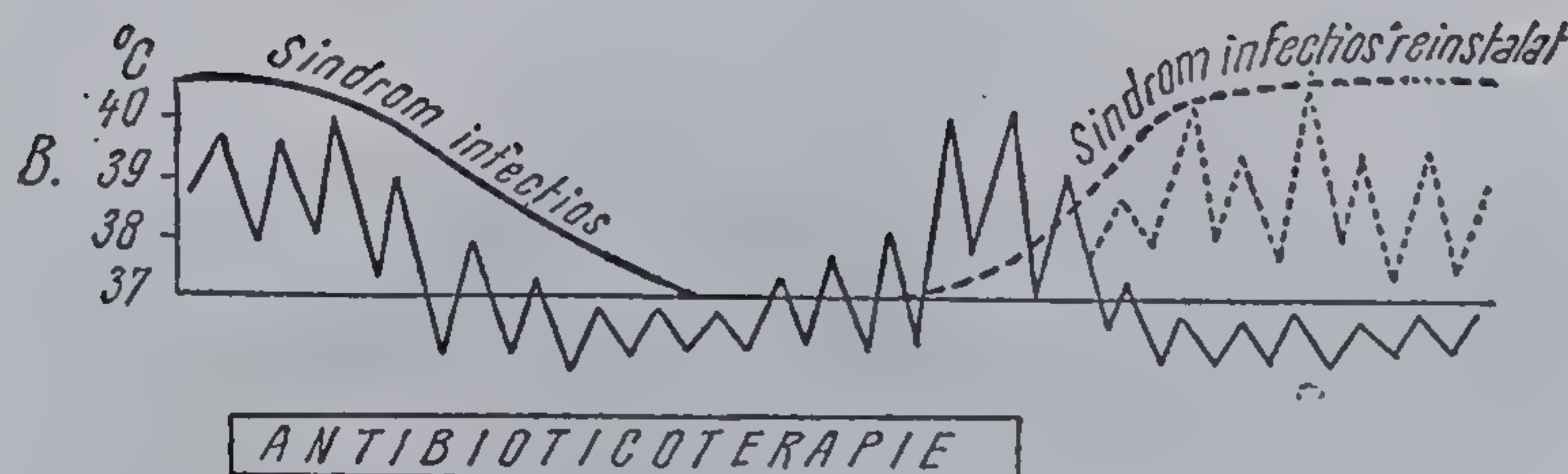


Fig. 3.1. A, B, C, D.
— *Aprecierea clinică generală a eficienței terapiei antiinfecțioase. Diverse situații.*

A. Febra scade paralel cu celelalte manifestări ale sindromului infecțios. *Semnificație:* — terapie totală eficientă; — terapie parțial eficientă, fără lichidarea totală a germenilor (de ex. în unele infecții urinare).

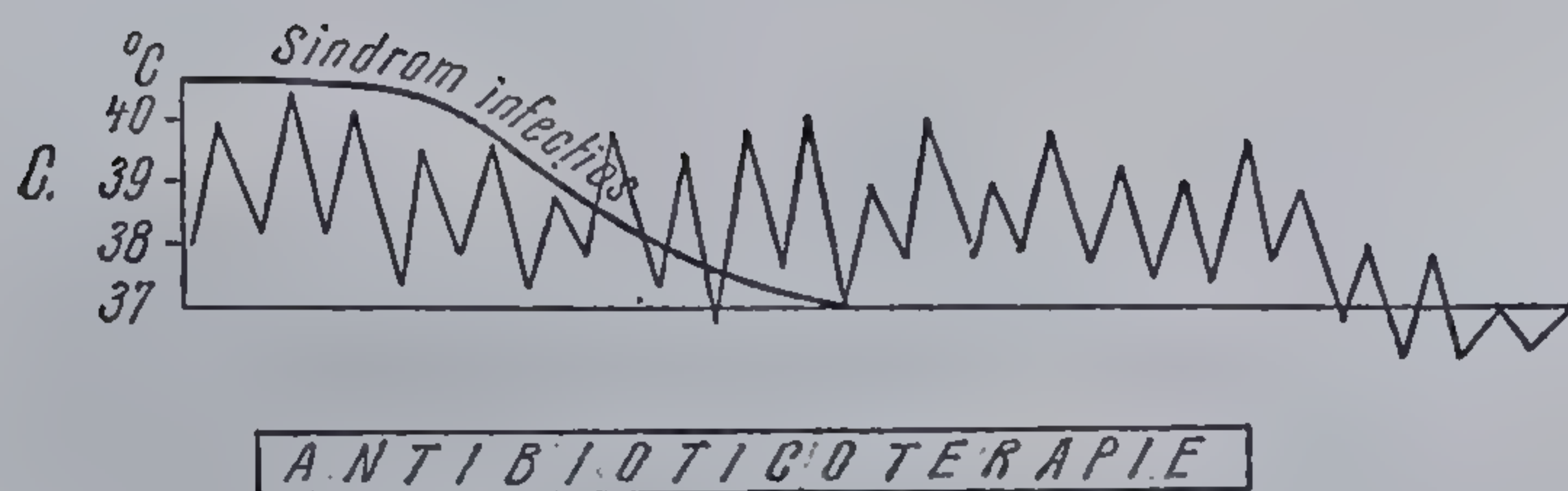


B. a) Febra scade paralel cu restul sindromului infecțios dar ea se reinstalează după o acalmie scurtă, fără reluarea sindromului infecțios. *Semnificație:* febră medicamentoasă care dispăre după oprirea antibioticoterapiei.

b) Reinstalarea febrei este însoțită de reinstalarea unui sindrom infecțios.

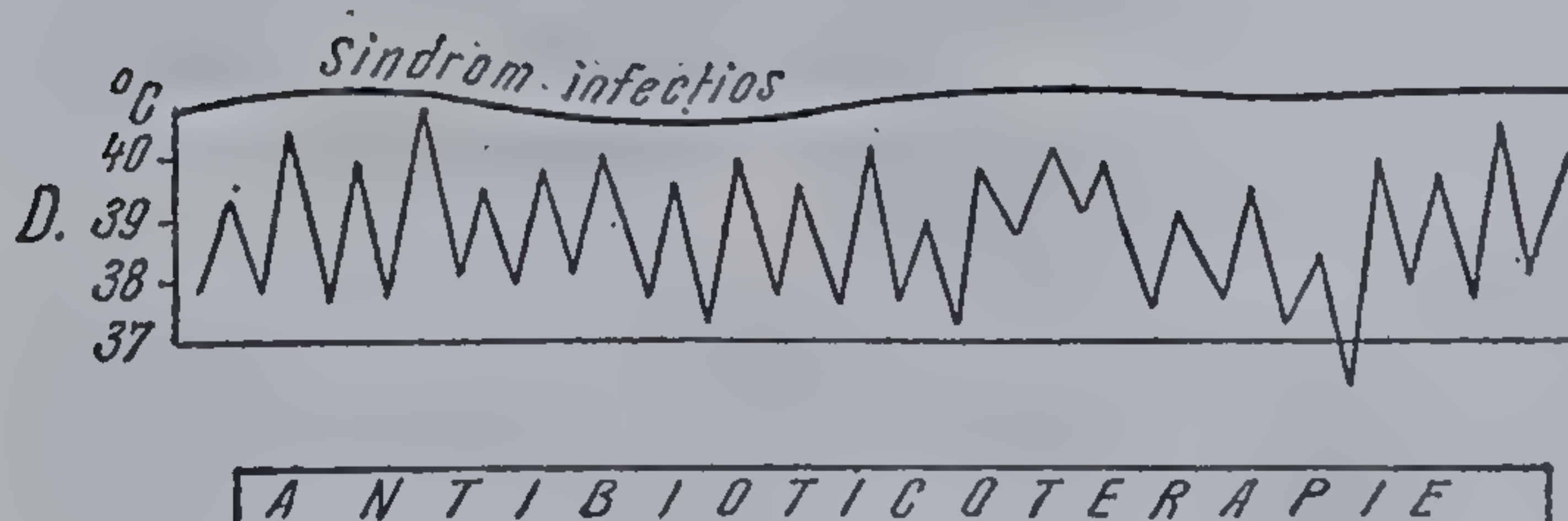
Semnificație: suprainfecție cu alt agent infecțios. c) Reinstalarea febrei este însoțită de apariția unor manifestări neinfecțioase sau pseudoinfecțioase.

Semnificație: complicații febrile neinfecțioase (de exemplu tromboflebite).



C. Sindromul infecțios retrocedează, dar febra continuă.

Semnificație: — terapie parțial eficientă (trebuie modificată); — febră medicamentoasă (dispăre la întreruperea antibioticoterapiei); — complicații neinfecțioase (de exemplu tromboflebite).



D. Febra și restul sindromului infecțios sunt neinfluențate după 3—5 zile de terapie.

Semnificație: terapie inefficientă (trebuie modificată).

clinie, fără ca urina să devină sterilă. Ele se mai aplică și în controlul eficienței sterilizării unor purtători de bacterii patogene.

Reevidențierea microscopică sau culturală a agentului etiologic în L.C.R., spută, sînge, urină, bilă, puroi, exsudat faringian etc., în cursul sau după terminarea terapiei, este un prim criteriu specific.

Agenții etiologici pot prezenta în cursul terapiei modificări cantitative, morfotinctoriale, ale antibiogramei (selecționarea mutantelor rezistente) sau se pot înregistra colonizări sau supra-infectări cu microorganisme rezistente la antibioticele folosite.

Alte criterii de eficiență sînt cele biologice: examene serologice (în bru-

coloză, toxoplasmoză, sifilis, infecții urinare vechi cu uroculturi negative etc.), intradermoreacții (bruceloză, tuberculoză etc.).

Acțiunea antimicrobiană a produselor patologice se determină în sînge, L.C.R., urină, bilă, puroi, fecale etc. Se precizează nivelul de eficiență inhibitoare (NEI) și cel de eficiență bactericidă (NEB) al acestor produse prin două metode simple:

a) *Metoda diluțiilor în mediu lichid* constă în inocularea — cu cantități standardizate din agentul etiologic — a unor diluții binare de produs patologic abacterian (sînge, L.C.R. etc.) efectuate în bulion (fig. 3.2.). NEI corespunde diluției reciproce maxime care a inhibat multiplicarea bacteriei.

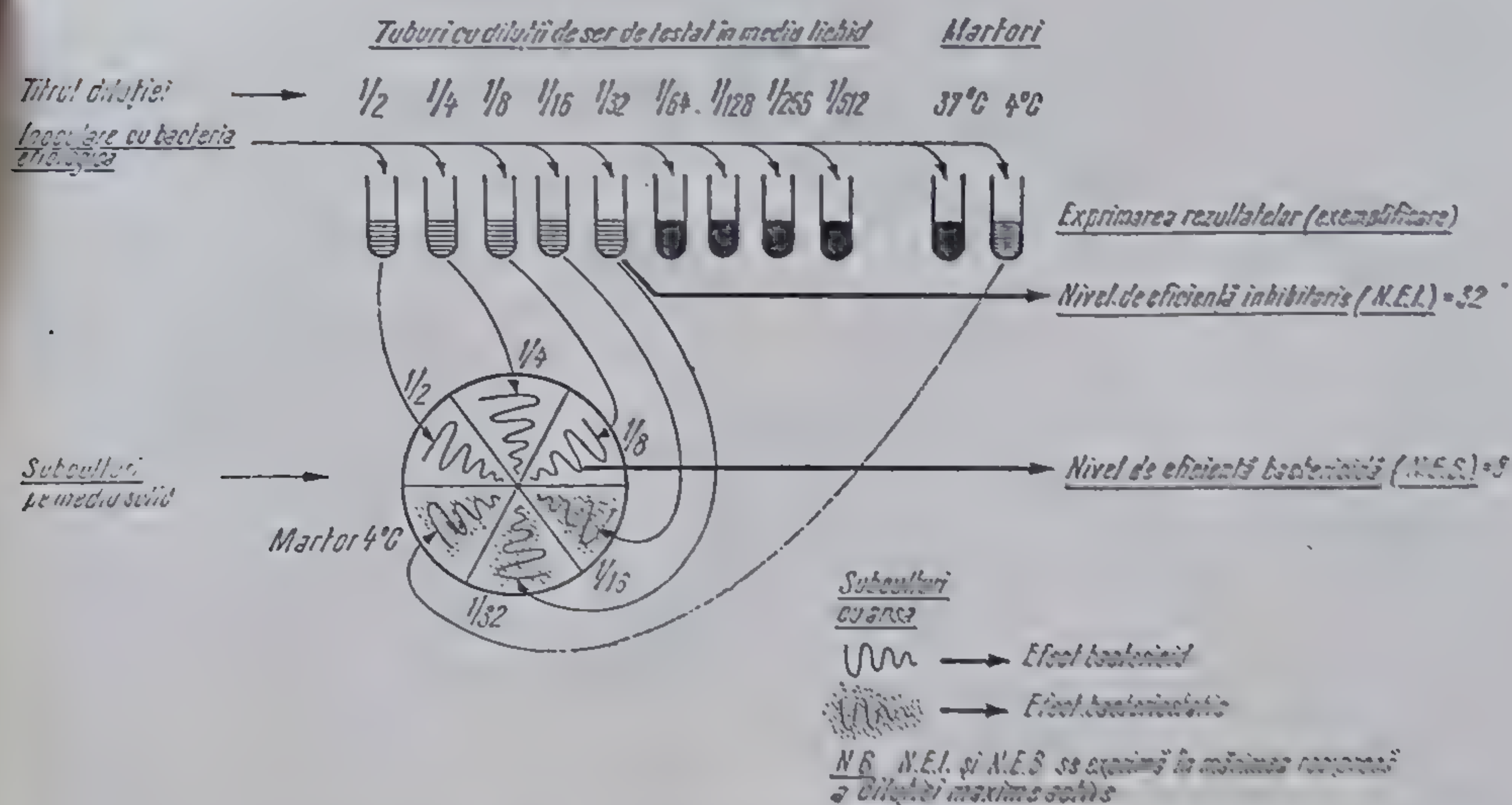


Fig. 3.2. — Determinarea acțiunii antibacteriene a serului sau a lichidului cefalorahidian (N.E.I. și N.E.B.) prin metoda relativă precisă a diluțiilor în mediu lichid.

Inocularea și subculturile se fac ca la fig. 3.3.

Din tuburile rămase limpezi se fac, a doua zi, subculturi pe medii solide fără antibiotice, determinându-se astfel NEB (vezi cap. „Septicemii” și „Endocardite infecțioase”). Se consideră satisfăcătoare realizarea unui NEI, preferabil a unui NEB, situat între 8 și 128 pe o durată de circa 4—5 ore, de două ori în cursul a 24 de ore. Niveluri mai mari sînt inutile și chiar dezavantajoase.

Metoda furnizează informații foarte utile, deși pot exista variații mari în funcție de densitatea inoculului și de calitatea mediului.

b) *Metoda difuzimetrică (orientativă)* se efectuează prin aplicarea pe suprafața unei plăci cu mediu solid, inoculată cu bacteria etiologică, a unor cilindri de plastic sau a unor discuri de hîrtie sugativă îmbibate cu produsul patologic, care nu este necesar să fie abacterian (fig. 3.3.). Mărimea

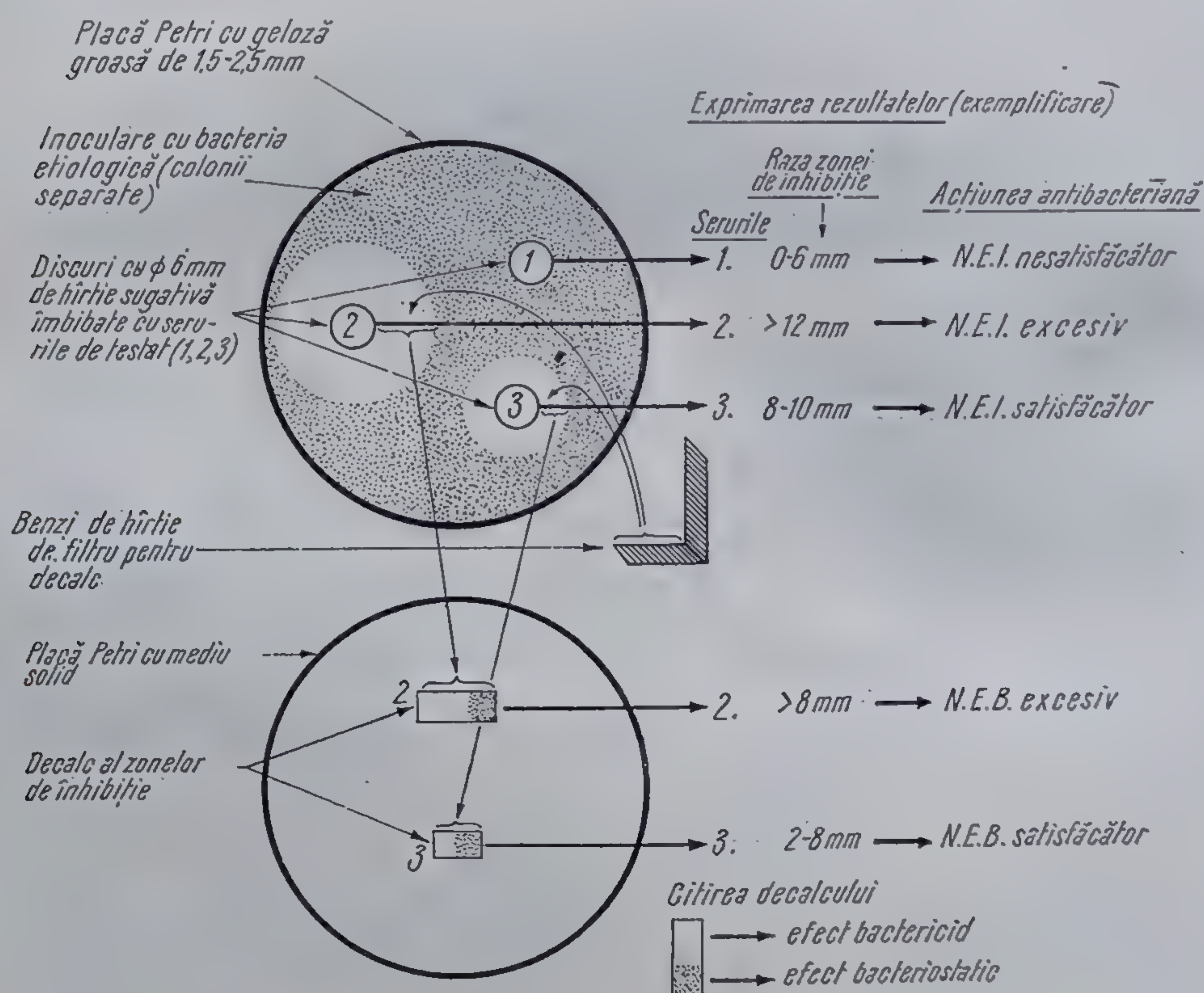


Fig. 3.3. — Determinarea acțiunii antibacteriene a serului, lichidului cefalorahidian, puroiului, urinii, fecalelor etc. prin metoda difuzimetrică orientativă.

Inocularea se face ca la fig. 2.1. Decalcul se face, după incubare timp de 18 ore la 35°C, prin aplicarea unei benzi sterile de hîrtie de filtru lată de 5 mm, pe zona de inhibiție a creșterii și apoi — în mod tranzitoriu — pe o altă placă Petri cu mediu solid neinoculat, astfel încît să se transfere bacteriile inoculate pe prima placă.

zonei de inhibiție a creșterii bacteriene furnizează o informație aproximativă asupra NEI. De obicei se consideră satisfăcătoare obținerea unei inhibiții minime cu raza de 3—5 mm în jurul produsului patologic. NEB poate fi apreciat prin efectuarea, a 2-a zi, a unui decalc al zonei de inhibiție, pe un mediu solid fără antibiotice, cu ajutorul unei benzi de hîrtie de filtru.

Metoda este foarte simplă și se recomandă ca o verificare minimală a eficienței concentrațiilor de antibiotice, fiind foarte utilă în endocarditele bacteriene și în septicemii.

3.2. CONTROLUL NOCIVITĂȚII ANTIBIOTICOTERAPIEI

Unele antibiotice, mai ales aminoglicozidele la bolnavii cu insuficiență renală, pot produce efecte adverse cînd depășesc în organism concentrațiile toxice pe o durată relativ mare. Altele produc efecte adverse de tip alergic, imunologic, disbiotic etc., chiar în doze corect aplicate. Controlul efectelor adverse se face pe criterii complexe.

Criteriile clinice constau în explorarea, anterioară terapiei și în cursul acesteia, a funcției organelor care ar putea fi afectate de antibioticele folosite.

Criteriile nespecifice de laborator — teste biochimice, hematologice, funcționale, imunologice ș.. a. — completează explorările clinice.

Criteriile specifice de laborator

Dozarea antibioticelor (în ser și L.C.R.) se efectuează de obicei pentru amino-

glicozide în ser, cu precădere la bolnavii cu insuficiență renală, la care acestea pot atinge concentrații nefro- și neurotoxice, precum și pentru penicilină G în L.C.R., la bolnavii care primesc doze foarte mari, ce pot atinge concentrații neurotoxice. Dozările se fac cu ușurință la bolnavii supuși monoterapiei, dar mult mai dificil la cei care primesc mai multe antibiotice concómitent.

Metoda diluțiilor în mediu lichid se efectuează inoculînd o serie de diluții binare de ser/L.C.R. cu cantități standardizate dintr-o bacterie de referință, cu CMI cunoscut la antibioticul de dozat și rezistență la celelalte antibiotice, în cazul antibioticoterapiei cu asocieri (fig. 3.4.). Concentrația rezultă din înmulțirea CMI cu ultima diluție bacteriostatică.

Metoda este simplă, dar furnizează rezultate distanțate binar. Poate fi aplicată numai pe produse sterile.

Metoda difuzimetrică exactă se efectuează aplicînd pe suprafața unei plăci cu mediu solid, inoculată cu o bacterie de referință, cilindri din material plastic sau rondel de hîrtie sugativă îmbibate cu ser/L.C.R. Concentrația de antibiotic este dedusă prin raportarea zonelor de inhibiție a creșterii produse, pe o linie de concordantă (de regresie) între diametrele zonelor de inhibiție și concentrația corespunzătoare a antibioticului. Linia se construiește, la fiecare dozare, cu ajutorul unor diluții binare de antibiotic plasate pe aceeași placă (fig. 3.5., fig. 3.6.)

Metoda este mult mai laborioasă, dar furnizează rezultate mai apropiate

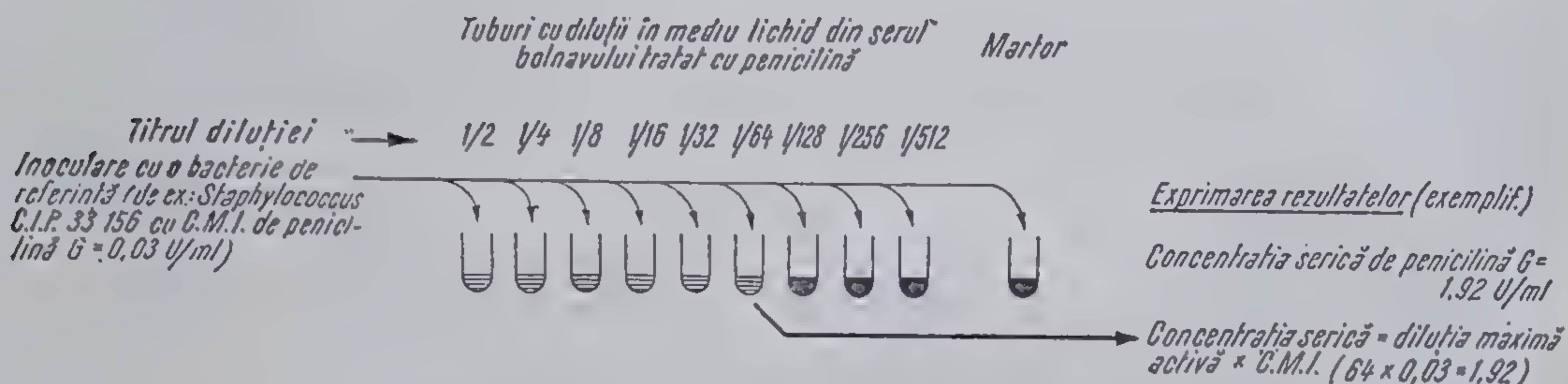


Fig. 3.4. — Dozarea unui antibiotic în ser sau lichid cefalorahidian prin metoda diluțiilor în mediu lichid.

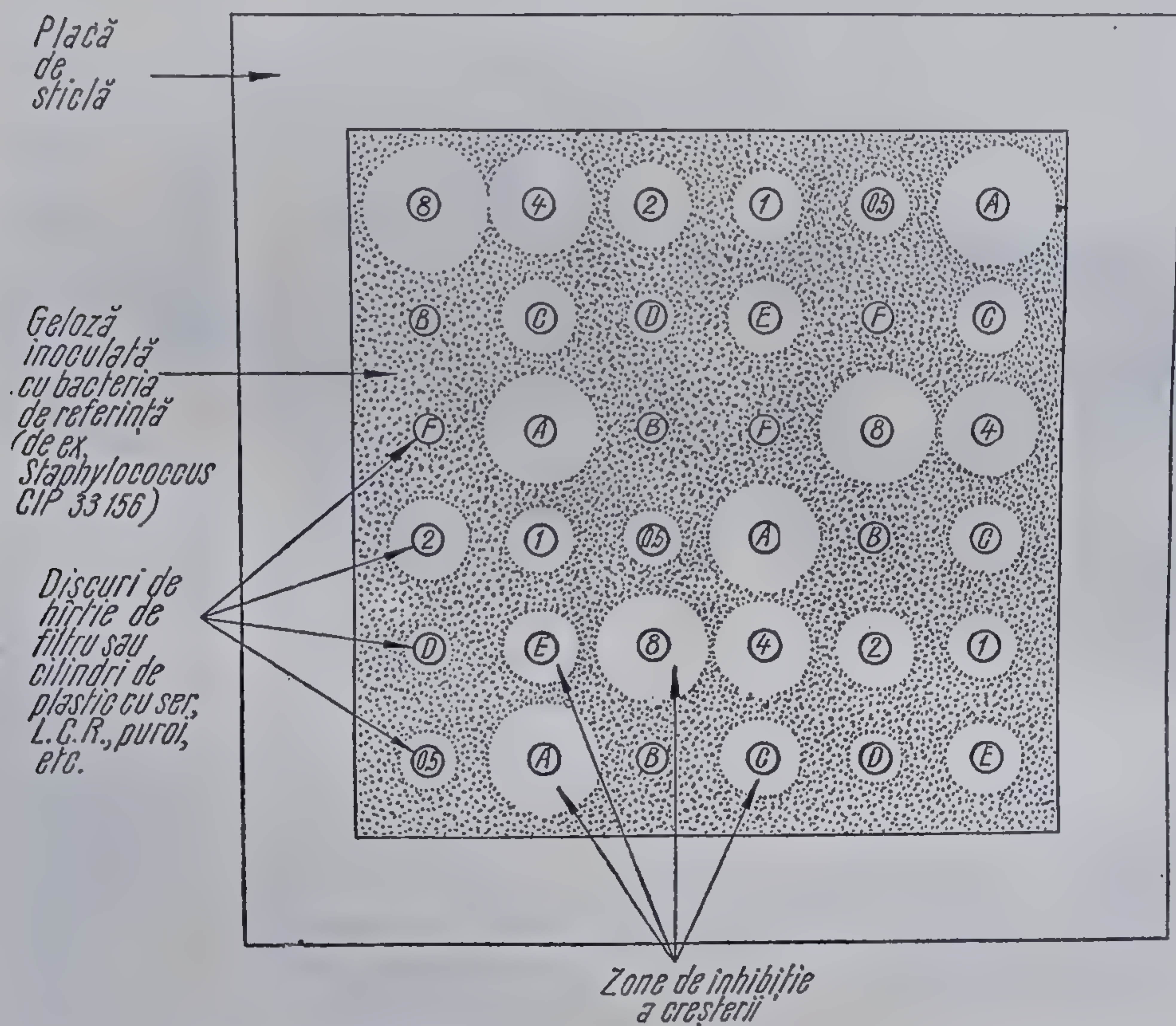


Fig. 3.5. — Dozarea unui antibiotic în ser, lichid cefalorahidian, puroi, urină etc. prin metoda difuzimetrică exactă. Tehnica generală a dozării.

Inocularea se face ca la fig. 2.1. Serurile de testat și diluțiile scării etalon de antibiotice sînt aplicate pe suprafața gelozei inoculate prin imbibare în discuri cu diametru de 6 mm confecționate din hirtie de filtru (sau sugativă) sau aspirare prin capilaritate în cilindri de plastic de 5×3 mm („pale” pentru limonadă). A, B, C, D, E, F: seruri recoltate de la bolnavi la diferite intervale de la administrarea antibioticului. 8; 4; 2; 1; 0,5 μ g (U)/ml: diluții în bullon sau în ser uman normal din același antibiotic, formînd scara etalon după care se construiește curba standard de concordanță dintre concentrația antibioticului și diametrul zonei de inhibiție a creșterii bacteriei de referință. Fiecare eșantion de ser și de diluție de antibiotic este aplicat în 3—4 locuri diferite ale plăcii cu geloză, diametrul final al zonelor de inhibiție a creșterii fiind media aritmetică a celor 3—4 zone respective.

de realitate; este aplicată doar în laboratoarele mari sau în scop de cercetare putînd fi folosită și pentru produsele nesterile.

Metoda difuzimetrică orientativă se efectuează aplicînd cilindri din material plastic sau discuri de hîrtie sugativă conținînd produsul patologic de

testat pe suprafața unei plăci inoculate cu o bacterie de referință, cu sensibilitate cunoscută la antibiotice. Concentrația aproximativă a antibioticului poate fi dedusă orientativ din mărimea zonei de inhibiție a creșterii, comparată de preferat cu o linie de concordanță similară cu cea de la metoda difuzi-

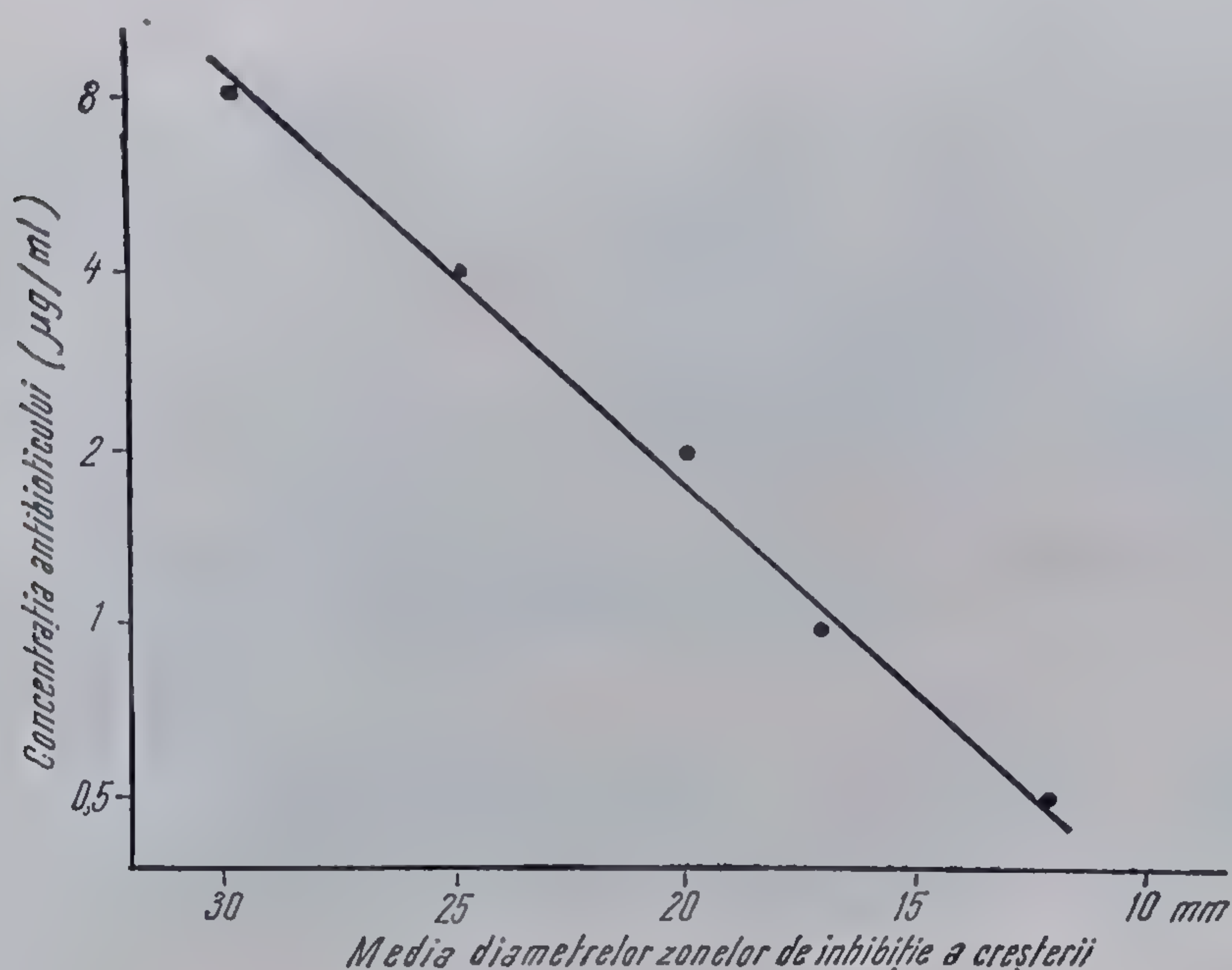


Fig. 3.6. — Dozarea unui antibiotic în ser (lichid cefalorahidian, puroi, urină etc.) prin metoda difuzimetrică exactă. Calcularea concentrațiilor de antibiotice. Se construiește linia standard de concordanță dintre concentrațiile antibioticului din scara etalon și media corespunzătoare a diametrelor zonelor de inhibiție a creșterii bacteriei de referință. Inscrierea se face pe coordonate semilogaritmice. Se raportează media diametrelor zonelor de inhibiție produse de fiecare ser pe linia standard de concordanță.

Exprimarea rezultatelor (exemplificare)

Serurile	Diametrul zonei de inhibiție	Concentrația antibioticului (µg/ml)
A	29	7
B	0	0
C	24,2	4,1
D	11,3	0,5
E	17,8	0,8
F	0	0

metrică exactă, construită cel puțin o dată pentru bacteria de referință și pentru antibioticul respectiv (fig. 3.7.).

Metoda este foarte simplă, necesită cantități foarte mici de produs de cercetat (de exemplu, sînge din pulpa degetului), se poate aplica și pe produse nesterile, dar rezultatele sînt foarte aproximative.

strat de geloză gros de 3 mm, se inoculează un stafilococ de referință (ATCC 65.38 P sau CIP 53.156) și se aplică 3—4 cilindri de plastic cu diametrul și înălțimea de 5—6 mm (sau discuri cu diametrul de 6 mm confecționate din hîrtie sugativă), conținînd serul sau L.C.R. în care trebuie apreciată concentrația de antibiotic.

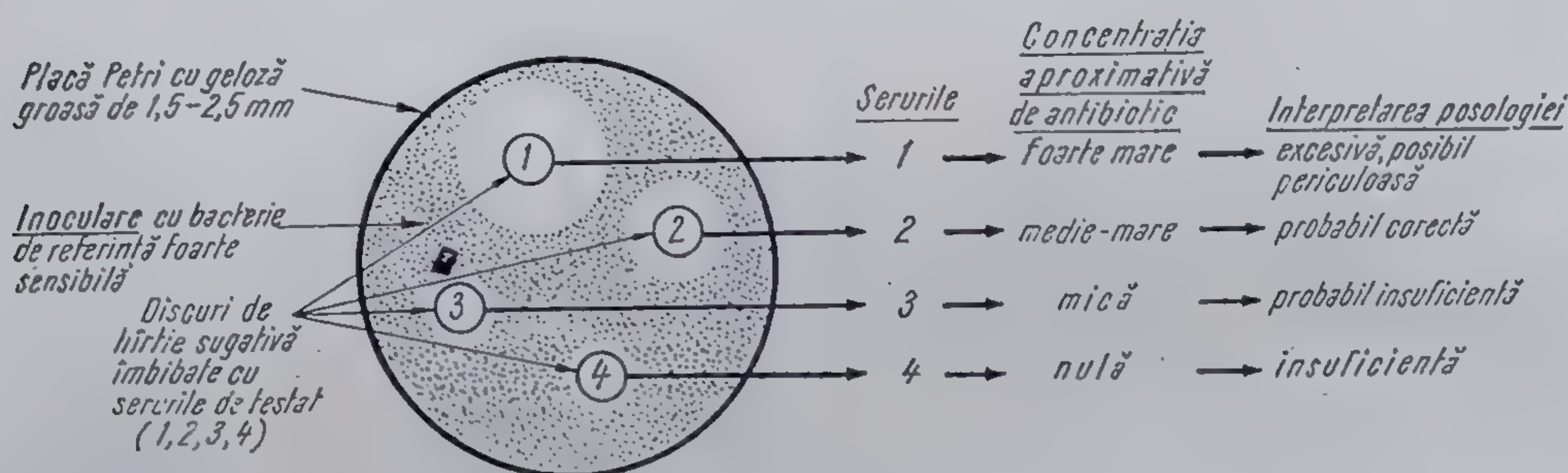


Fig. 3.7. — Evaluarea concentrației unui antibiotic în ser, lichid cefalorahidian, puroi, urină, fecale etc. prin metoda difuzimetrică orientativă.
Inocularea se face ca la fig. 2.1.

Pentru a avea o apreciere cît mai satisfăcătoare, trebuie luate unele măsuri minimale de standardizare. Astfel, pe o placă cu fundul plat, cu un

După o incubare de 18 ore la 35°C se măsoară diametrele zonelor de inhibiție care se compară cu cele din tabelul 3.I., corespunzătoare concentra-

Tabelul 3.I.

Determinarea concentrațiilor periculoase de antibiotice prin metoda difuzimetrică orientativă

Antibioticul	Gentamicină	Kanamicină	Streptomisină	Penicilină
Produsul	ser	ser	ser	L.C.R.
Concentrații maxime permise ($\mu\text{g/ml}$)	12—15	30—40	60—70	10 U.
Diametre ale zonelor de inhibiție, aproximativ corespunzătoare (mm)	20—22	24—26	7—9	28—30

țiilor maxime permise. Pentru o evaluare mai exactă este necesară compararea acestor diametre cu cele produse, în condiții similare, de concentrații cunoscute din același antibiotic.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Bell S. M., Wood R. — An antibiotic assay method, *J. med. Lab. Technol.*, 1968, 25, 27.
- Bennett J. V., Brodie J. L., Benner E. J., Kirby W.M.M. — Simplified, accurate method for antibiotic assay of clinical specimens, *Appl. Microb.*, 1966 14, 170.
- Căruntu F. — Metode practice de dozare a antibioticelor și chimioterapicelor în sine și diverse produse patologice, *Viața med. (Buc.)*, 1969, 16, 183.
- Chabbert Y., Boulingre H. — Modifications pratiques concernant le dosage des antibiotiques en clinique, *Rev. franç. Etudes clin. biol.*, 1957, 2, 636.
- Klastersky J., Daneau D., Swings G., Weerts D. — Antibacterial activity in serum and urine as a therapeutic guide in bacterial infections, *J. infect. Dis.*, 1974, 129, 187.
- Pien F. D., Vosti K. L. — Variation in performance of the serum bactericidal test, *Antimicrob. Agents & Chemother.*, 1974, 6, 330.

ANTIBIOTICOTERAPIA LA BOLNAVI CU INSUFICIENȚĂ RENALĂ

În insuficiența renală acută (organică sau funcțională) sau în cea cronică, antibioticoterapia poate deveni periculoasă prin cumulara în organism a unor concentrații mari de antibiotice sau de metaboliți toxici pentru diferite organe. Infecția trebuie și poate fi totuși tratată și în această situație cu antibiotice, cu riscuri foarte mici în privința efectelor adverse, dacă se modifică corespunzător schemele terapeutice și dacă se efectuează unele controale de laborator.

4.1. METODELE DE MODIFICARE A SCHEMELOR TERAPEUTICE

Antibioticele se pot împărți în mai multe categorii, în funcție de gradul de cumulare periculoasă și de modalitatea lor de aplicare în insuficiența renală (tabelul 4.I.), existând însă multe particularități pentru fiecare în parte. Cumularea medicamentelor depinde de timpul de înjumătățire

(T_{50}), specific fiecăruia, timp direct proporțional cu *clearance*-ul creatininei endogene (Cl_{cr}) — mai ales la cele cu eliminare renală — cu intervalul dintre administrări (I) și cu doza de administrare (D).

Modificările schemelor terapeutice se fac prin mărirea intervalelor, prin scăderea dozelor sau prin ambele metode combinate.

Metodele de modificare a schemelor terapeutice sînt *indirecte*, bazate pe stabilirea Cl_{cr} sau *directe*, bazate pe dozarea concentrațiilor de antibiotice realizate în ser la bolnavul respectiv.

4.1.1. METODELE INDIRECTE DE CONDUCERE A TERAPIEI

Sînt cele mai folosite, datorită accesibilității lor, dar, totodată, sînt și cele mai supuse erorilor. Diferitele metode indicate mai jos nu dau rezultate identice, ele avînd doar o valoare orientativă. Pot fi folosite în

Tabelul 4.I.

Clasificarea antibioticelor după modalitatea de aplicare în insuficiența renală

Tip	Eliminare	Toxicitate potențială	Antibiotice	Modificarea schemei terapeutice	Observații
I	Preponderent renală	Foarte mare	<p>Aminoglicozide: Gentamicină Tobramicină Sisomicină Kanamicină Streptomicină</p> <p>Poliptide: Polimixină B Colistină</p> <p>Vancomicină</p> <p>Antimicotice: Amfotericină B 5-fluorocitozin</p> <p>Cefalosporine (unele): Cefaloridină Cefalexină</p> <p>Nitrofurantoin Cicloserină</p>	Foarte mare: mărirea intervalelor sau scăderea dozelor	<p>Se pot folosi cu multă prudență în insuficiența renală, controlând concentrațiile sanguine sau, cel puțin, creatinina serică</p> <p>Asocierea aminoglicozidelor cu cefalosporine, furosemid sau acid etacrinic crește toxicitatea</p>
II	În foarte mare măsură renală	Moderată	<p>Peniciline: Penicilină G Oxacilină Meticilină Ampicilină Carbenicilină</p> <p>Cefalosporine (unele): Cefalotină Cefazolină</p> <p>Lincosanide: Lincomicină Clindamicină</p> <p>Macrolide: Eritromicină</p> <p>Cotrimoxazol</p> <p>Antituberculoase: Etambutol Etionamidă Pirazinamidă PAS</p>	Mică/moderată: scăderea dozelor	<p>Sînt antibioticele de elecție în insuficiența renală, putînd fi folosite cu precauții moderate</p> <p>Nu este necesară, de obicei, dozarea concentrațiilor serice</p> <p>Penicilina G și carbenicilina sînt cele mai puțin periculoase din acest grup</p> <p>Cotrimoxazolul trebuie administrat cu prudență</p>

(Continuare) Tabelul 4.I.

Tip	Eliminare	Toxicitate potențială	Antibiotice	Modificarea schemei terapeutice	Observații
III	Variabilă după antibiotic	Mică	Tetraciclone (unele): Doxiciclină Minociclină Acid nalidixic Acid fusidic Novobiocină Rifampicină Izoniazidă	Foarte mică: reducerea moderată a dozelor (eventual)	Sînt antibiotice de elecție în insuficiența renală; se folosesc aproape fără precauții Doxiciclină și minociclină nu cumulează deloc Acidul nalidixic este puțin toxic, dar nu se concentrează în urină
IV	În mare măsură renală	Foarte mare	Tetraciclone: Tetraciclină Oxitetraciclină Rolitetra-ciclină Cloramfenicol Sulfamide (cele mai multe)	Foarte mare: mărirea intervalelor sau scăderea dozelor	Se evită aplicarea lor în insuficiența renală La cloramfenicol se acumulează metaboliți inactivi pe bacterii, dar posibili medulotoxici Tetraciclonele pot agrava mult insuficiența renală

tratamente scurte, mai ales cu antibiotice puțin toxice, și în cazul variațiilor mici, lente (spontane sau terapeutice) ale funcției renale.

Clearance-ul creatininei (filtratul glomerular exprimat în ml/min.) se calculează după ecuația:

$$Cl_{cr} = \frac{U \times V}{P} \quad (1)$$

în care U este concentrația creatininei în urina din 24 de ore (mg/100 ml); V este volumul urinar (ml/minut), iar P concentrația serică (plasmatică) a creatininei (mg/100 ml). Rezultatul obținut este corectat la suprafața corporală standard de 1,73 m², cunoscînd suprafața corporală a bolnavului (după nomograme construite în funcție de talie și greutate) (fig. 4.1.) cu ajutorul ecuației:

$$Cl_{cr} \text{ corectat} = \frac{1,73 \times Cl_{cr} \text{ al bolnavului}}{\text{suprafața bolnavului}} \quad (2)$$

Clearance-ul creatininei poate fi dedus aproximativ și din simpla cunoaștere a concentrației creatininei serice, după tabele sau nomograme (tabelul 4. II., fig. 4.2.).

4.1.1.1. MĂRIREA INTERVALELOR DINTRE ADMINISTRĂRI

Mărirea intervalelor dintre administrări fără modificarea dozei de antibiotic pe fiecare administrare este metoda cea mai folosită. Intervalul ajustat (IA) se calculează după ecuația:

$$IA = \frac{IN \times T_{50A}}{T_{50}} \quad (3)$$

în care IN este intervalul normal; T_{50A} este timpul de înjumătățire actual corespunzător *clearance*-ului creatininei la bolnavul în cauză, iar T₅₀ este timpul de înjumătățire normal al antibioticului respectiv (tabelul 4. II., fig. 4.2.).

Tabelul 4.II.

Evaluarea gradelor de insuficiență renală

Gradul insuficienței renale	Clearance-ul creatininei endogene (ml/minut)	Creatinina serică (mg/100 ml)	Funcție renală păstrată din normal (%)	Manifestări clinice
Ușor	120—50 50—25	<1,3 1,3—2,5	> 50 50—25	0 0
Mediu	25—5	2,5—10	25—10	poliurie, nicturie, sete
Grav	5—2	> 10	<10	oligurie

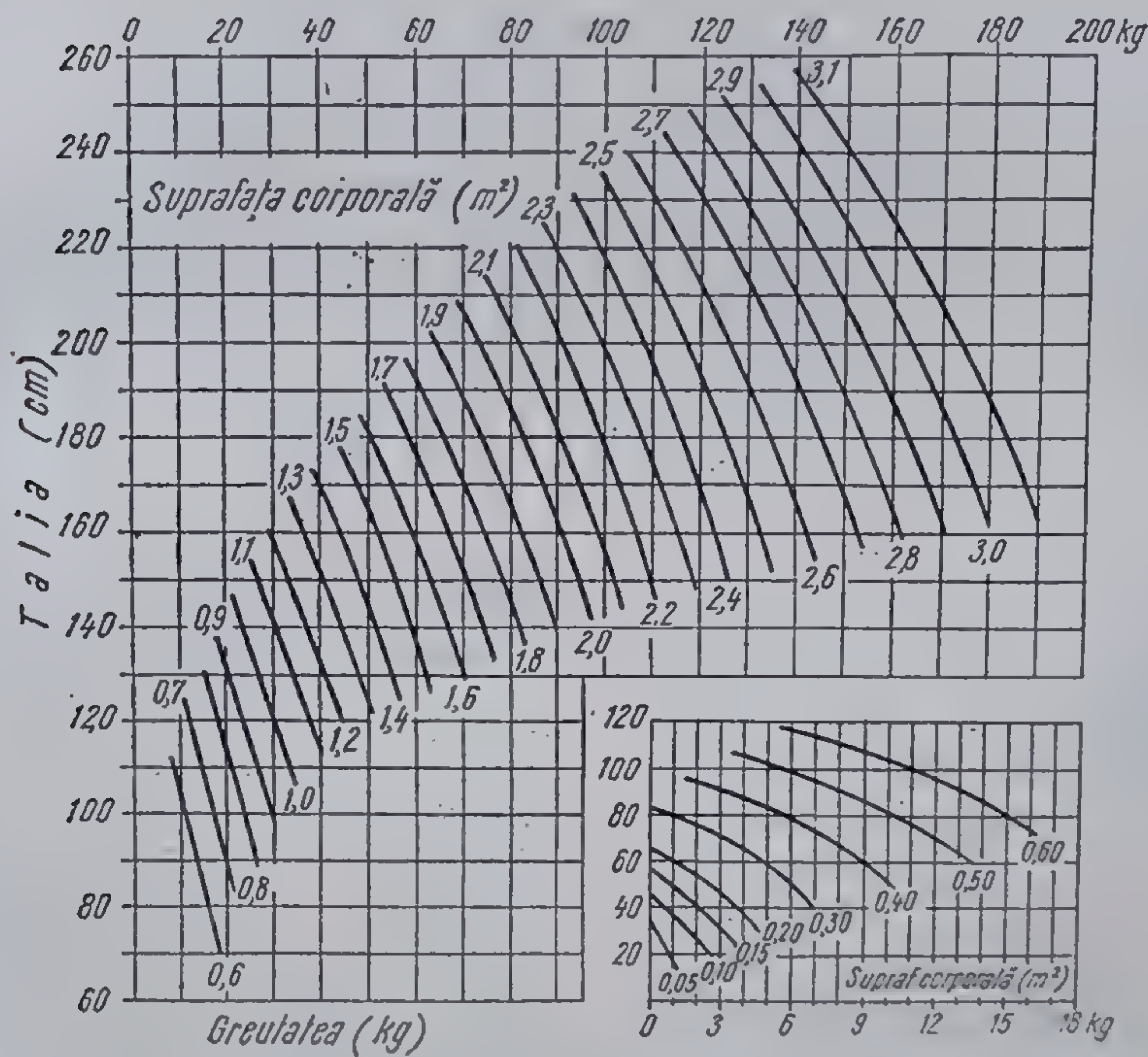


Fig. 4.1. — Nomogramă pentru determinarea suprafeței corporale (pentru recalcularea clearance-ului creatininei la suprafața standard de 1,73 m²).

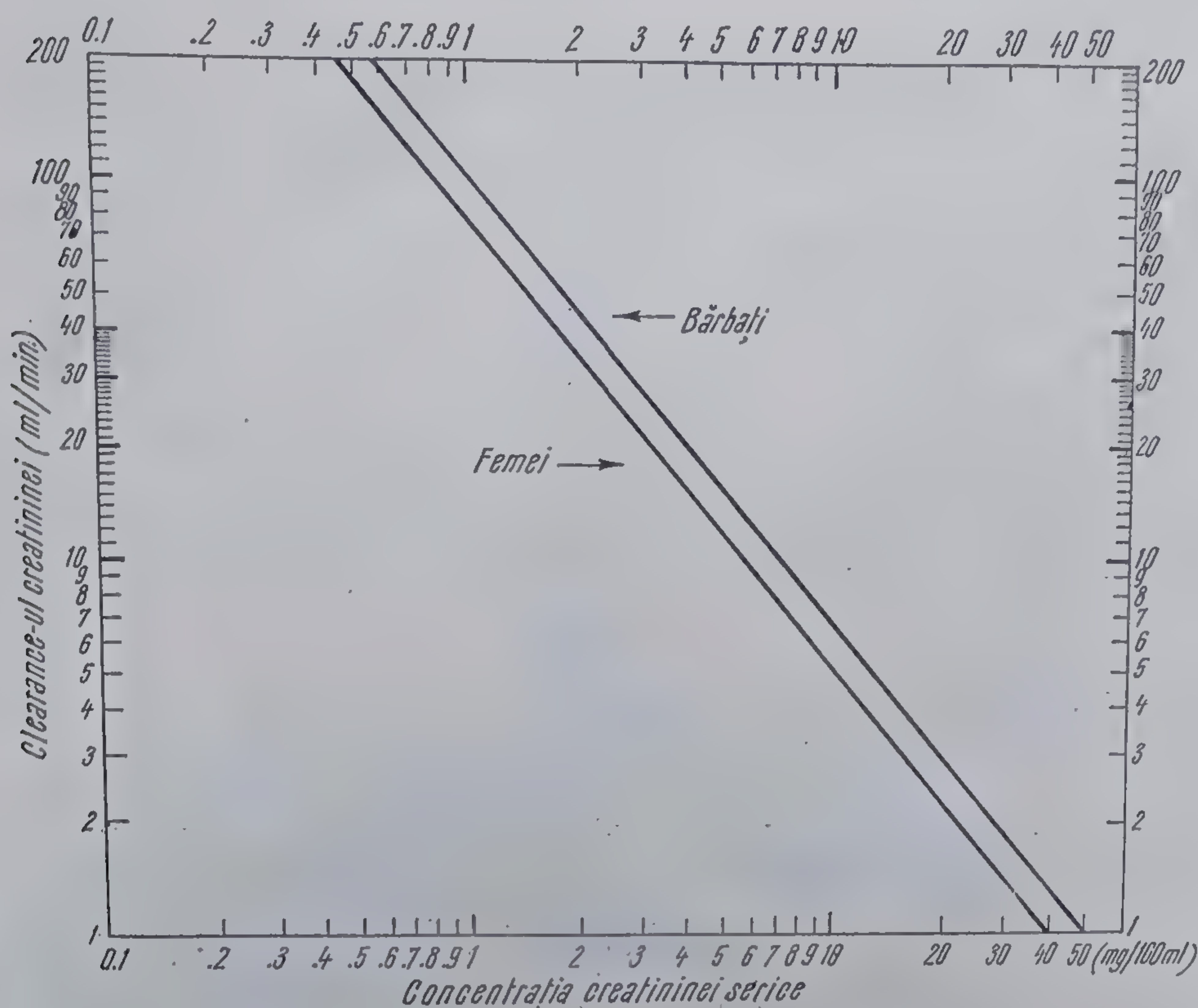


Fig. 4.2. — Nomogramă pentru aprecierea clearance-ului creatininei în funcție de concentrația creatininei serice, în cazul în care aceasta este constantă de la o zi la alta.

lul 4. III.). Astfel, de exemplu, dacă ampicilina ar trebui administrată la fiecare 6 ore la un bolnav cu funcție renală normală, la un bolnav cu clearance al creatininei de 30 ml/minut, intervalul ajustat reiese din aplicarea ecuației (3):

$$IA = \frac{6 \times 2,8}{1,2} = 14 \text{ ore}$$

Deci, ampicilina va fi administrată în doză normală pe priză, dar la intervale de aproximativ 14 ore.

În cazul gentamicinei, tobramicinei și sisomicinei — antibioticele cele mai

periculoase în insuficiența renală — T_{50} normal este de cca 2 ore. T_{50} de la un bolnav poate fi calculat aproximativ prin înmulțirea creatininei plasmatice (mg/100 ml) cu 3. Astfel, la un bolnav cu o creatinină serică de 2 mg, T_{50} va fi de circa 4 ore. Intervalele dintre administrări sînt egale cu 2—3 T_{50} și ele pot fi calculate prin înmulțirea concentrației creatininei serice cu 8. Astfel, la același bolnav de mai sus, intervalele dintre administrări vor fi de aproximativ 16 ore (în loc de 8 ore), cu doze normale la fiecare priză.

Tabelul 4.III.

Timpul de înjumătățire al antibioticelor (ore) în insuficiența renală de diferite grade

	Clearance-ul creatininei endogene (ml/min/1,73 m².)				
	Normal	60	30	10	0
Ampicilină	1,2	1,8	2,8	4,4	6,4
Carbenicilină	0,8	1,2	1,9	3,7	23,3
Cefaloridină	1,8	2,7	4,8	9,3	23,3
Cefalotină	0,5	0,8	1,5	3,5	11,7
Cloramfenicol	2,3	2,7	3	3,3	3,5
Colistină	2,3	3,6	6,7	14	35
Eritromicină	1,4	2	3	4,2	5,4
Gentamicină	2,3	3,7	7	15,5	70
Kanamicină	2	3,2	6,1	15,5	70
Lincomicină	4,7	6,4	8,2	10	11,7
Oxacilină	0,5	0,7	1	1,5	2
Penicilină G	0,5	0,8	1,6	4,1	23,3
Polimixina B	4,4	6,7	11,7	20	35
Rolitetracilină	11,6	15,5	23,3	28	35
Streptomicină	2,6	4,2	7,8	17,5	70
Vancomicină	5,8	9,3	17,5	41,2	233

4.1.1.2. SCĂDEREA DOZELOR

Scăderea dozelor cu păstrarea intervalelor dintre ele este o altă metodă de corectare a posologiei în insuficiența renală. Prima doză este normală. Dozele următoare corectate (DC) se calculează conform ecuației următoare:

DC = DN × $\frac{K\%C}{K\%}$ (4)

în care DN este doza normală, iar K%C (corectat) și K% (normal) sînt două constante ale ratei generale de eliminare a medicamentului din organism (exprimate în % pe oră) care sînt direct proporționale cu clearance-ul creatininei bolnavului în cauză, respectiv cu cel normal. K% este redat în tabelul 4.IV., iar K% C se calculează din ecuația:

K%C = a + b × Cl_{cr} (5)

în care a este o mărime ce reprezintă acea porțiune a constantei ratei de

eliminare care se datorește pierderilor extrarenale, iar b este o mărime care reprezintă porțiunea constantei ratei de eliminare datorată pierderilor renale ale medicamentului. Constantele a și b se găsesc în tabelul 4.IV.

K% permite și calcularea T₅₀ corespunzător, prin ecuația:

T₅₀ = $\frac{69,3}{K\%}$ (6)

Un bolnav cu un clearance al creatininei de 30 ml/minut — deci care ar trebui să primească ampicilină 1 g la 6 ore — va primi o cantitate corectată de antibiotic, la același interval, calculată după cum urmează mai jos.

Din ecuația (5) rezultă:

K% C = 11 + 0,59 × 30 = 28,7

care aplicat în ecuația (4), indică:

DC = 1g × $\frac{28,7}{70}$ = 0,4 g

Tabelul 4.IV.

Ajustarea dozelor de antibiotice în funcție de clearance-ul creatininei endogene

Antibiotic	K% C = a + b × Cl _{cr} (%pe oră)		K% normal (%pe oră)
	a	b	
Ampicilină	11	0,59	70
Carbenicilină	6	0,54	60
Cefalexină	3	0,67	70
Cefaloridină	3	0,37	40
Cefalotină	6	1,34	140
Cloramfenicol	20	0,10	30
Colistină	8	0,23	31
Doxiciclină	3	0	3
Eritromicină	13	0,37	50
5-fluorocitozină	0,7	0,243	25
Gentamicină	2	0,28	30
Isoniazidă (inactivatori rapizi)	34	0,19	53
Isoniazidă (inactivatori lenți)	12	0,11	23
Kanamycină	1	0,24	25
Lincomycină	6	0,09	15
Meticilină	17	1,23	140
Oxacilină	35	1,05	140
Penicilină G	3	1,37	140
Polimixină B	2	0,14	16
Rolitetracilină	2	0,04	6
Streptomycină	1	0,26	27
Sulfadiazină	3	0,05	8
Sulfametoxazol	7	0	7
Tetracilină	0,8	0,072	8
Trimetoprim	2	0,04	6
Vancomycină	0,3	0,117	12

La acest bolnav, prima doză va fi de 1 g, iar următoarele de 0,4 g, administrate la fiecare 6 ore interval.

În cazul gentamicinei, tobramicinei și sisomicinei, doza ajustată poate fi calculată cu aproximație și prin împărțirea dozei normale la concentrația creatininei serice. Deci, un bolnav care ar trebui să primească, la o funcție renală normală, 80 mg de antibiotic la fiecare 8 ore, va primi — în cazul în care are o creatinină serică de 2 mg/100 ml — o primă doză de 80 mg și, apoi, numai câte 40 mg la fiecare 8 ore.

4.1.2. METODELE DIRECTE DE CONDUCERE A ANTIBIOTICOTERAPIEI

La bolnavii cu insuficiență renală, metodele directe sînt cele mai puțin expuse erorilor, dar sînt mai laborioase, deoarece necesită dozări repetate ale antibioticelor în ser, efectuate cu metode rapide, care să permită ajustarea posologiei în timp util.

Metodele directe trebuie să completeze metodele indirecte, mai ales în cazul tratamentelor prelungite la bolnavii cu insuficiență renală persistentă pe parcursul terapiei, la bolnavii cu anurie și la cei tratați prin hemodializă sau dializă peritoneală.

Concentrațiile care nu trebuie depășite sînt: pentru gentamicină, tobramicină și sisomicină 12–15 $\mu\text{g/ml}$ ser; pentru kanamicină 30 $\mu\text{g/ml}$ ser; pentru streptomicină 70 $\mu\text{g/ml}$ ser; pentru penicilină 10 U/ml L.C.R. Informații orientative pot fi obținute prin metoda difuzimetrică, foarte simplă, descrisă anterior.

Bolnavii cu insuficiență renală vor primi, astfel, o primă administrare cu o doză normală de antibiotic, următoarea

fiind ajustată, ca interval sau doză (sau din ambele puncte de vedere), în funcție de concentrațiile serice realizate, ținînd seamă de concentrațiile impuse de CMI a bacteriei etiologice, precum și de cele periculoase terapeutice.

În cazul gentamicinei, tobramicinei și sisomicinei, concentrația serică maximă ($\mu\text{g/ml}$) după o doză unică poate fi prevăzută aproximativ din înmulțirea dozei unice (mg/kg) cu 4. Astfel-

Tabelul 4.V.

Dializabilitatea antibioticelor prin hemodializă și dializă peritoneală

Antibiotic	Hemodializă	Dializă peritoneală
<i>Aminoglicozide:</i>		
Gentamicină	+	+
Tobramicină	+	+
Sisomicină	+	+
Kanamycină	+	+
Streptomicină	+	+
<i>Poliptide:</i>		
Colistină	\pm	\pm
Polimixină B	?	—
<i>Peniciline:</i>		
Penicilină G	+	+
Oxacilină	\pm	\pm
Meticilină	\pm	\pm
Ampicilină	+	\pm
Carbencilină	+	\pm
<i>Cefalosporine:</i>		
Cefaloridină	+	\pm
Cefalotină	+	\pm
<i>Tetraciclina:</i>		
Tetraciclina	+	\pm
Rolitetraciclina	+	?
Doxiciclina	—	—
<i>Cloramfenicol</i>	+	+
<i>Lincosanide:</i>		
Lincomycină	+	+
Clindamicină	+	+
<i>Rifampicină</i>	+	+

după o injecție unică de 1,5 mg/kg este de așteptat să se realizeze o concentrație maximă de 6 μ g/ml ser, care este satisfăcătoare pentru cele mai multe infecții produse de bacilii gramnegativi (cu excepția bacteriei *Pseudomonas aeruginosa* și a unor tulpini de *Serratia marcescens* și *Proteus* sp.). Concentrațiile maxime obținute după administrări unice nu sînt influențate de gradul insuficienței renale, dar T_{50} este prelungit proporțional.

4.1.3. HEMODIALIZA ȘI DIALIZA PERITONEALĂ

Prin hemodializă și dializă peritoneală se pot epura în mod variat diversele antibiotice (tabelul 4.V.). Acest fapt are două aplicații practice.

În primul rînd, concentrațiile excesive de antibiotice dializabile, realizate la bolnavii cu insuficiență renală, pot fi scăzute prin aceste metode.

În al doilea rînd, pentru a fi menținute concentrațiile serice dorite, posologia trebuie corectată prin adaos de antibiotice în cursul dializei și la sfîrșitul ei, atunci cînd bolnavii sînt tratați cu antibiotice dializabile.

Deoarece există mari variații în concentrațiile sanguine realizate la bolnavi în urma dializei, corectarea posologiei se poate face în mod satisfăcător numai prin dozarea antibioticelor în ser, la sfîrșitul ședințelor de dializă.

În infecțiile urinare ale bolnavilor cu insuficiență renală, concentrațiile urinare de antibiotice care-și exercită efectul antibacterian în urină sînt deseori insuficiente în cazul nitro-

furantoinului, acidului nalidixic, sulfamidelor. În aceste situații vor fi preferate antibioticele care acționează și prin concentrațiile realizate în parenchimul renal, cum sînt aminoglicozidele, care pot fi folosite cu precauțiile amintite.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- * * * — Antibacterial agents in renal failure, Brit. med. J., 1971, 1, 621.
- Biswanger U. — Konservative Therapie bei chronischen Niereninsuffizienz, Schweiz. med. Wschr., 1973, 103, 734.
- Cutler R. E., Gyselynek A. M. și colab. — Correlation of serum creatinine concentration and gentamicin half-life, J. Amer. med. Ass., 1972, 219, 1037.
- Detli L. — Arzneimittel elimination bei Niereninsuffizienz, Schweiz. Rundschau Med., 1973, 62, 43.
- Hitzenberger G. — Antibiotikotherapie bei gestörter Nierenfunktion, Dtsch. med. Wschr., 1971, 96, 1805.
- Lüthy R., Siegenthaler W. — Die Dosierung von Antibiotika bei Niereninsuffizienz, Schweiz. med. Wschr., 1973, 103, 740.
- Mosegaard A., Welling P. G., Tse F.L.S., Madsen P. — Treatment with sisomicin of complicated urinary tract infections in patients with varying degrees of renal function impairment. Pharmacokinetics and dosage adjustment, Infection, 1975, 3, 143.
- Naber K. G., Westenfelder S. R., Madsen O. — Pharmacokinetics of the aminoglycoside antibiotic tobramycin in human, Antimicrob. Ag. & Chemother., 1973, 3, 469.
- Spring P., Bürgi M. — Eliminationskinetik des Gentamicins bei Niereninsuffizienz, Schweiz. Rundschau Med., 1973, 62, 46.
- Wagner J. G. — Relevant pharmacokinetics of antimicrobial drugs, Med. clin. N. Amer., 1974, 58, 479.

ANTIBIOTICOTERAPIA INFECȚIILOR BACTERIENE ALE NOU-NĂSCUȚILOR

Infecțiile bacteriene la nou-născuți au de multe ori o evoluție gravă, atipică, înșelătoare. Antibioticoterapia corectă, cu rol hotărâtor, trebuie să fie promptă, cu antibiotice cât mai bine adaptate la agentul etiologic, preferabil bactericidă, dar nu excesivă, pentru a fi evitate fenomenele severe care pot fi tot atât sau chiar mai periculoase decât infecția însăși.

Particularitățile fiziologice ale nou-născutului, mai accentuate la prematuri și în rapidă modificare pe măsură ce copilul crește, sînt criterii foarte importante în alegerea antibioticelor și a posologiei optime.

Nou-născutul este în mare măsură *imatur imunologic*, cu receptivitate crescută la infecții, inclusiv la cele produse de bacterii „oportuniste”, care de obicei sînt nepatogene pentru copiii mai mari.

Totodată, există și o *imaturitate fiziologică* a sistemelor enzimactice, a funcțiilor renale și hepatice (detoxifierea, glicuronoconjugarea, acetilarea, metilarea etc.) și a celor de transport

metabolic. Nou-născutul are un volum mai mare de lichide extracelulare, centrii respiratori sînt insuficient stabiliți, durata vieții hematiilor este mai redusă, aciditatea gastrică mai mică, permeabilitatea digestivă și cea meningiană mai mari, sensibilitatea la bilirubina conjugată a sistemului nervos central mai mare, mai ales în condiții de acidoză.

Posologia particulară a antibioticelor este dictată de timpul de înjumătățire (T_{50}), care este mai mare la nou-născut, invers proporțională cu vîrsta, scăzînd însă repede în primele săptămîni după naștere. Aceasta face necesară o posologie mai redusă inițial și intensificată în săptămînile următoare.

Farmacocinetica antibioticelor la nou-născut este mult modificată de particularitățile fiziologice amintite. Caracterele ei nu pot fi deduse „logic” din datele cunoscute de la adult și copiii mai mari, ci doar din cercetările recente făcute în acest domeniu.

Există diverse modalități de calculare aproximativă a dozelor pentru copii, care însă furnizează date deseori nepotrivite pentru nou-născuți.

Unele metode se conduc după vîrstă, făcînd uz de ecuația ($DC = \text{doza pentru copil}$):

$$DC = \frac{\text{vîrsta} \times \text{doza pentru adult}}{\text{vîrsta} \times 6}$$

Altele recomandă la copil o anumită proporție din doza pentru adult, după cum urmează: la nou-născut — $1/10$, la 3 luni — $1/6$, la 6 luni — $1/5$, la 1 an — $1/4$, la 3 ani — $1/3$, la 6—9 ani — $1/2$, la 10—13 ani — $2/3$.

Alte metode mai precise, se conduc după suprafața corporală a copilului, rezultată din nomograme. Doza pentru copil se calculează din ecuația:

$$DC = \frac{\text{Doza pentru adult} \times \text{suprafața corporală a copilului}}{\text{Suprafața corporală medie a adultului (1,73 m}^2\text{)}}$$

Mai recomandabilă este orientarea după tabelul 5.I.

Efectele adverse înregistrate recunosc mecanisme variate, deseori mixte: toxice, imunologice, prin dezechilibre biologice (perturbări în ecologia florei normale, disvitaminoze ș.a.), bacterioliză, interferență medicamentoasă etc.

Unele antibiotice trebuie evitate la nou-născut și mai ales, la prematur sau folosite cu foarte mare prudență, din cauza accidentelor grave pe care le pot produce.

Astfel, cloramfenicolul supradozat poate realiza concentrații serice foarte mari datorită insuficienței glicuronil-transferazei. El inhibă în aceste condiții citocromoxidaza mitocondrială, putînd produce gravul „sindrom cenușiu” — refuzul suptului, vărsături, distensie abdominală, somnolență, hipoto-

nie, hipotermie, colorație cenușie a tegumentelor și colaps circulator—care duce la moarte în câteva ore sau în 2—3 zile.

Sulfamidele, nitrofuranii, izoniazida, PAS, tiacetazona și, mult mai rar, penicilinele în doze mari, novobiocina ș.a. pot produce hemoliză și icter nuclear, mai ales la nou-născuții cu deficiente de 6-glucozofosfatdehidrogenază.

Tetraciclilinele se acumulează în oase, putînd determina încetinirea creșterii (efect de obicei reversibil), și în dinți (colorare în galben și demineralizare). Ele mai pot determina hipertensiune intracraniană reversibilă: bombarea fontanelii, edem papilar, strabism. De aceea, tetraciclilinele sînt contraindicate în ultimele două trimestre ale sarcinii, la copiii pînă la 3 ani și în cursul celei de a doua dentiții.

Tetraciclilinele, eritromicina (mai ales propionileritromicina) și rifampicina se elimină masiv pe cale biliară, putînd fi hepatotoxice la nou-născut, cu precădere la cel icteric.

Aminoglicozidele (neomicina, paromomicina, gentamicina, kanamicina) și antibioticele polipeptidice (polimixina B, colistina), administrate pe cale digestivă pot fi masiv resorbite la nou-născut, producînd efecte neuro- și nefrotoxice.

Cotrimoxazolul este contraindicat din cauza riscului crescut de accidente hematologice.

Dozele, calea și intervalele administrărilor vor fi cît mai bine adaptate la starea fiziologică, la bolile sau complicațiile asociate, în afara adaptării la etiologia, tipul și la forma clinică a infecției.

Antibioticele de elecție în infecțiile bacteriene ale nou-născutului sînt penicilinele și aminoglicozidele, administrate singure, sau, la nevoie, asociate.

Penicilina G, în doza de 50 000 U.I./kilocorp/24 ore produce concentrații

Tabelul 5.1.

Posologia orientativă a antibioticelor la nou-născuți

Antibioticele	Calea de administrare						Observații	
	Intramuscular		Intravenos		Peroral			Intrarahidian
	Doza (mg — U.I./kiloeorp/24 ore)	Nr. prize- lor/24 ore	Doza (mg — U.I./kiloeorp/24 ore)	Nr. prize- lor/24 ore	Doza (mg — U.I./kiloeorp/24 ore)	Nr. prize- lor/24 ore		
Ampicilină	50—100	3—4	100—200	3—4	50—100	3—4	3	Intrarahidian, rareori
Carbenicilină	300—400 (500)	4—6	300—400 (500)	4—6	—	—	5	Intrarahidian, rareori
Cefaloridină	7 (15)	3—4	7 (15)	3—4	—	—	3	De obicei, intramus- cular
Cefalotină	10 (20)	3—4	10 (20)	3—4	—	—	—	Intravenos, în perfu- zii; intramuscular, rău tolerată
Clindamicină	—	—	—	—	8—25	3—4	—	
Cloramfenicol	50 (25, la prematuri)	3—4	20 (15 la prematuri)	3—4	50 (25 la prematuri)	3—4	—	De evitat. Rareori, intramuscular
Colistină	100 000— 200 000 U.I.	2—3	—	—	100 000— 200 000 U.I.	3—4	10 000— 20 000 U.I.	1 U.I. = 0,033 μg colistină bază Intrarahidian se in- jectează la fiecare 2 zile, până la un total de maximum 60 000 U.I. Intravenos, în perfuzie, vehiculat în glucoză 5%
Eritromicină	10	3—4	10—20	2—4	20—40	3—4	—	De evitat
Gentamicină	3—6	2	3—6	2—3	—	—	1 (2)	Antibiotic de elecție pentru i.r.

(Continuare) Tabelul 5.1.

Antibioticele	Calea de administrare						Observații	
	Intramuscular		Intravenos		Peroral			
	Doza (mg— U.I./kiloeorp/24 ore)	Nr. prize- lor/24 ore	Doza (mg— U.I./kiloeorp/24 ore)	Nr. prize- lor/24 ore	Doza (mg— U.I./kiloeorp/24 ore)	Nr. prize- lor/24 ore		
Kanamicină	10—15	2—3	10—15	2—3	50	4—6	2	Intravenos, în per- fuzie, vehiculat în so- lufie salină/glucozată
Lincomicină	10—20	2—3	10—20	2—3	30—60	3—4	—	Intravenos, în perfuzie
Meticilină	100—200	3—4	50—100 (200)	3—4	—	—	3	
Neomicină	—	—	—	—	50	4—6	—	De evitat
Netatină	—	—	—	—	200 000— 400 000 U.I.	4	—	
Oxacilină	20 (50)	2	20 (50)	2	40	3—4	2	
Penicilină G	20 000— 100 000 (300 000) U.I.	2—4	20 000— 100 000 (300 000) U.I.	2—4	—	—	1 000— 2 000 U.I.	Intrarahidian, rareori
Polimixină B	30 000— 50 000 U.I.	3—4	15 000— 20 000 U.I.	2	100 000— 200 000 U.I.	3—4	10 000— 20 000 U.I.	1 U.I. = 0,15 µg polimixină sulfat Exceptional paren- teral Intrarahidian doar 2—3 administrări
Sisomicină	3—6	2	3—6	2	—	—	—	
Streptomicină	10—40	2—3	—	—	—	—	—	
Tetracilină și rolitetracilină	6—12	2	6—12	2	20—40	3—4	—	De evitat
Tobramicină	3—6	2	3—6	2—3	—	—	1 (2)	

serice maxime de cca 80—160 U.I./ml. Această doză, administrată în 2—3 injecții intramusculare, este mai mult decât suficientă pentru infecțiile cu bacterii sensibile: streptococi (cu excepția enterococilor), pneumococi, meningococi, stafilococi. Doza trebuie, eventual, mărită doar în unele meningite.

Penicilina-procaină produce concentrații serice maxime mult mai mici (10—12 U.I./ml. ser), fiind indicată rareori, numai în infecțiile cutanate „minore”, cu streptococi sau stafilococi sensibili.

Benzatinpenicilina, în administrare unică de 50 000 U.I./kilocorp, produce concentrații maxime de cca 1 U.I./ml ser, ea rămânând dozabilă cca 12 zile. Această penicilină nu este indicată la nou-născut.

Oxacilina, în doză de 20 mg/kilocorp/24 ore, administrată intramuscular în 2 prize, sau de 40 mg/kilocorp/24 ore *per os* în 3—4 prize, produce concentrații serice maxime în jur de 50 μ g/ml ser, practic mai mult decât suficiente pentru toți stafilococii, făcând de obicei inutilă asocierea cu aminoglicozidele.

Cloxacilina produce concentrații mai mari, ceea ce face posibilă folosirea unor doze mai mici decât cele de oxacilină.

Meticilina produce concentrații asemănătoare cu oxacilina, dar, dată fiind acțiunea sa mai redusă asupra stafilococilor, dozele recomandabile sînt mai ridicate.

Ampicilina, 100 mg/kilocorp/24 ore intramuscular, produce concentrații serice maxime de cca 80 μ g/ml, mai mult decât suficiente pentru infecțiile sistemice cu bacterii sensibile. Doze de 200 mg/kilocorp/24 ore, injectate intravenos, realizează în meningite concentrații de 20—30 μ g/ml L.C.R., suficiente pentru cele mai multe bacterii care produc meningitele purulente neonatale.

Carbenicilina, 100 mg/kilocorp în injecție intramusculară unică, produce concentrații în jur de 150 μ g/ml ser, suficiente pentru majoritatea tulpinilor de *Pseudomonas aeruginosa* și *Proteus* sp., bacterii care reprezintă indicația ei principală.

Aminoglicozidele sînt deseori folosite din cauza incidenței relativ mari a infecțiilor produse de bacili enterali aerobi gramnegativi, rezistenți la ampicilină (*Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* sp., *Serratia marcescens*, *Klebsiella*, *Enterobacter* ș.a.).

Kanamicina, 15 mg/kilocorp/24 ore în 2 injecții intramusculare, produce concentrații maxime de cca 30 μ g/ml ser, de obicei suficiente terapeutic. În meningite, aceeași doză produce concentrații de 4—6 μ g/ml L.C.R., insuficiente pentru unele bacterii. Administrarea intrarahidiană se face doar în lipsa gentamicinei.

Gentamicina și *tobramicina*, 2 mg/kilocorp în injecție unică intramusculară, produce concentrații maxime de cca 15 μ g/ml ser, suficiente pentru aproape toate infecțiile în care este indicată. În meningite, aceeași posologie produce o concentrație în L.C.R. de numai 0,2—3 μ g/ml, deseori insuficientă. Injecția intrarahidiană a 1 mg produce concentrații de cca 20 μ g/ml L.C.R., care — după 24 de ore — mai sînt încă de 1—3 μ g/ml.

În general, se preferă *monoterapia*. Asocierile de antibiotice sînt indicate numai în cazurile în care etiologia este necunoscută, în cazul infecțiilor mixte și a celor cu bacterii foarte rezistente.

Antibioticoprofilaxia este foarte rar indicată, chiar și la nou-născuții cu factori de risc sporit, din cauza numeroaselor ei neajunsuri. Se preferă urmărirea atentă și aplicarea promptă a terapiei, la primele semne de infecție.

IMUNIZAREA PASIVĂ ÎN TERAPIA ȘI PROFILAXIA BOLILOR INFECȚIOASE

Imunizarea pasivă este relativ mult folosită în *profilaxia* unor infecții virale (rujeolă, rubeolă, varicelă, hepatită acută, rabie ș.a.) sau bacteriene (tetanos). Ea este folosită și în *terapia* infecțiilor toxemice (difterie, botulism, tetanos și, în mai mică măsură, în gangrena gazoasă) și a unor viroze severe (boala Marburg, unele forme de vaccină gravă etc.). Serurile antibacteriene sînt în general depășite de eficiența chimioterapiei.

Anticorpii folosiți au proveniență eterologă (de obicei de la cal) și omologă (umană).

Serurile imune eterologe au avantajul că sînt ieftine, pot fi preparate în concentrație și cantități mari, dar și dezavantajul că proteinele eterologe sînt imunogene și declanșatoare de reacții adverse, unele dintre acestea putînd fi parțial evitate prin purificarea serurilor.

Serurile omologe au avantajul lipsei de reacții adverse, dar și dezavantajul că sînt scumpe, greu de procurat, pot transmite hepatite virale și au,

în general, concentrații mici de anticorpi. Immunoglobulinele umane standard sau specifice sînt folosite actualmente aproape exclusiv în locul serurilor native, deoarece au concentrații mai mari de anticorpi și nu transmit virusurile hepatitelor acute.

6.1. PRINCIPII GENERALE DE FOLOSIRE A IMUNIZĂRILOR PASIVE

Oricînd se pune problema unei imunizări pasive trebuie avută în vedere suita de principii enumerate mai jos.

Avantajul general principal al imunizării pasive constă în faptul că este eficace imediat după administrare și nu după un interval de latență, ca în cazul imunizărilor active — indiferent de capacitatea reactogenă imunitară a primitorului —, fiind astfel eficace și la persoanele imunodeprimăte.

Dezavantajul general principal constă în durata scurtă a imunității conferite. Anticorpii omologi au timp de înjumă-

tăţiro de circa 4 săptămîni, în timp ce anticorpii eterologi au T_{50} numai de o săptămîină la prima administrare şi mai scurt la administrări ulterioare (prin apariţia de anticorpi antiproteină eterologă). Unelo reacţii adverse de hipersensibilizare (şocul anafilactic) produse de serurile eterologe pot fi evitate, altele nu (boala serului). Immunoglobulinele umane au dezavantajul că nu pot fi administrate intravenos decît fie sub formă de preparate speciale (acidifiolate la pH 4 sau digerate peptic — *Gamavenin*, fapt care le ridică şi mai mult costul), fie cu precauţii speciale de evitare (parţială) a reacţiilor anafilactice severe posibile (diluolate mult în soluţie cloruro-sodică izotonă şi administrate foarte lent).

Motivarea imunoterapiei şi imunoprofilaxiei pasive trebuie foarte bine argumentată, punînd în cumpănă beneficiile scontate cu dezavantajele cunoscute.

Pregătirea — *prealabil administrării serului imun* — *a mijloacelor de terapie intensivă de urgenţă a accidentelor grave* ce pot apărea şi la cantităţi minime de ser (trusă de urgenţă) este un alt principiu general.

Investigarea prealabilă a factorilor de risc este obligatorie în cazul serurilor eterologe: *anamneza* pentru depistarea antecedentelor atopice sau de contact anterior cu serul eterolog şi *testele de hipersensibilizare in vivo*, posibil periculoase, sau mai bine, teste *in vitro* de tip RAST pentru alergia la IgE, nepericuloase.

Urgenţa administrării este extremă în utilizarea antitoxinelor, ştiut fiind faptul că ele nu pot neutraliza decît toxinele circulante şi nu şi pe cele fixate pe celule sau ţesuturi. Urgenţa este mare şi în folosirea profilactică a imunizării pasive, unde virusurile pot fi neutralizate doar în prima parte

a incubăţiei, cînd încă mai sînt circulante.

Doza este adaptată de obicei empiric, fiind direct proporţională cu greutatea corporală şi — în profilaxie — cu intervalul de la contactul infectant.

Calea de administrare în terapie este mixtă: intravenoasă (pentru serurile native), intramusculară (în nici un caz subcutanată) şi intrarahidiană în tetanos. Administrarea intravenoasă asigură imediat o concentraţie serică neutralizantă eficientă. Serul injectat intramuscular (în coapsă, pentru a putea pune un garou la nevoie) se resoarbe complet în 1—2 (3) zile, iar cel subcutanat mai tîrziu. În scop profilactic, imunizarea pasivă se efectuează intramuscular.

Întreaga cantitate se administrează în doză unică. Fracţionarea pe mai multe zile are o eficacitate mai mică şi poate creşte riscurile de reacţii adverse.

Protejarea bolnavilor sensibilizaţi, prin desensibilizare şi prin medicamente, precum şi urmărirea clinică atentă a tuturor celor imunizaţi pasiv este obligatorie, atît în primele ore, pentru depistarea şi terapia urgentă a accidentelor imediate, cît şi în următoarele 10—12 zile, cînd pot apărea incidente tardive.

*Accidente*le sînt posibile, chiar dacă s-au luat toate măsurile de precauţie. Cele produse imediat sînt cele mai grave, dar, printr-o terapie corectă aplicată urgent, poate fi evitat un sfîrşit letal.

Persoanele care au primit ser eterolog sînt foarte periclitate la o eventuală re-administrare a unui ser preparat pe acelaşi animal şi, totodată, beneficiază mai puţin de pe urma serului, din cauza neutralizării, uneori rapide, a acestuia prin imunizarea nedorită faţă de proteina eterologă respectivă, produsă cu ocazia administrării anterioare. Din

acost motiv, persoanele imunizate pasiv vor fi, cu această ocazie, imunizate activ (vaccinate sau revaccinate) împotriva principalilor boli care ar putea necesita ulterior o nouă administrare de ser eterolog și anume tetanosul și difteria (aceasta, din urmă în cazul copiilor).

6.2. PRACTICA ADMINISTRĂRII SERURILOR ETEROLOGE

Pentru scăderea maximă a riscurilor de accidente, este obligatorie parcurgerea etapelor pe care le prezentăm mai jos.

Se începe cu *anamneza* dirijată în scopul de a depista o eventuală administrare anterioară de ser eterolog, precum și afecțiuni alergice în antecedente: alergii alimentare sau medicamentoase, astm, rinită alergică, eczemă etc.

Se efectuează *examenul clinic complet*, insistând asupra tegumentelor (urticarie, eczemă), a aparatului respirator (semne de spasm bronșic) și cardiovascular.

Se pregătește *trusa de urgență* pentru terapia accidentelor. Ea va conține: adrenalină 1‰, noradrenalină, *Romergan* fiole, hemisuccinat de hidrocortizon, *Multiglutin*, glucoză 5%, tubulatură pentru perfuzie, seringi, ace, bombă de oxigen, aspirator de secreții, trusă de intubație oro- sau nazolaringiană. Trebuie cunoscute tehnicile respirației gură la gură și a masajului cardiac extern.

Se testează sensibilitatea la ser eterolog prin *testul intradermic*, începând cu o diluție foarte mare (1/10 000—1/1 000) în cazul unei administrări anterioare de ser și la persoanele cu afecțiuni de tip alergie, și cu diluții mai mici (1/100) la celelalte persoane.

Se injectează intradermic câte 0,1 ml, la intervale de câte 30 min., din concentrații din ce în ce mai mari de ser eterolog, diluat în soluție clorurosodică izotonică, până se ajunge la ser nativ. În intervale se urmărește eventuala apariție a unei hiperemii sau/și a unui edem local, precum și eventuale reacții generale (tahicardie, dispnee, edeme ale feței, anxietate, hipotensiune arterială etc.). Paralel, se poate aplica și *testul conjunctival*: picurarea în sacul conjunctival a unei picături dintr-o diluție de ser 1/100. Reacția pozitivă este marcată de hiperemie și edem conjunctival și lăcrimare abundentă.

În cazul unei reacții pozitive, se procedează la *desensibilizarea tip Besredka*, începând cu ultima diluție care nu a fost deloc sau doar slab reactogenă.

La persoanele care nu au primit ser eterolog altădată și care nu au afecțiuni alergice, se poate aplica serul în scop profilactic după schema minimă rapidă de desensibilizare recomandată de Ministerul Sănătății: 0,25 ml ser diluat 1/10 în soluție clorurosodică izotonă injectat subcutanat. Dacă după 30 min. nu apare nici o reacție locală sau generală se injectează 0,25 ml ser nativ subcutanat. După alte 30 min. se injectează 1 ml ser nativ subcutanat. După alte 30 min. se injectează întreaga cantitate stabilită, intramuscular, în coapsă.

Este de preferat ca o jumătate din cantitatea de ser să fie administrată intravenos, pentru a realiza cât mai repede concentrații sanguine antitoxice neutralizante. Se instalează o perfuzie i.v. cu soluție clorurosodică izotonă și se injectează în tubul de perfuzie, aproape de acul din venă, 0,25 ml ser diluat 1/10. Dacă nu se produce reacții, se introduce restul cantității de ser în flacon, având grijă ca proporția

ser antitoxic/diluant să nu fie mai mare de 1/3.

În cazul unei anamnoze care denotă risc de reacții de sensibilizare severe, precum și atunci când unele din testele de control al sensibilizării sînt pozitive, este obligatorie *desensibilizarea lentă tip Besredka*. Ea constă în administrarea succesivă, la 30 min. interval, subcutanat, a 0,2 — 0,4 — 0,6 ml ser eterolog, începînd cu diluția minimă nereactogenă la testare, crescînd apoi concentrațiile progresiv, pînă se ajunge la ser nativ. Schema folosită trebuie individualizată, scurtată sau lungită, în funcție de reactivitatea constatată. Iată un exemplu de desensibilizare într-un caz în care bolnavul a reacționat la testarea i.d. cu diluția 1/10, dar nu cu cea 1/100:

Diluții de ser	Cantitate (ml)
1/100	0,2 s.c.
1/100	0,4 s.c.
1/100	0,6 s.c.
1/10	0,2 s.c.
1/10	0,4 s.c.
1/10	0,6 s.c.
1 (nativ)	0,2 s.c.
1	0,4 s.c.
1	0,6 s.c.
1	1 s.c.
1	restul cantității i.m.

În caz de sensibilizare, administrarea intravenoasă de ser eterolog este periculoasă, chiar dacă este precedată de desensibilizare, fiind recomandabil să se recurgă numai la administrarea intramusculară.

La bolnavii cu teste de sensibilizare pozitive, începerea desensibilizării va fi precedată de injectarea i.m. a unei fiole de *Romergan* și va fi însoțită de perfuzarea i.v. de hemisuccinat de hidrocoortizon 100—200 mg. Se recomandă ca această medicație să fie administrată începînd chiar înaintea testării sensibilizării în cazul bolnavilor cu

risc mare de sensibilizare anterioară (care au mai primit în trecut ser eterolog de cal), deoarece chiar cantități foarte mici de ser eterolog (aici se va începe cu diluții foarte mari, 1/10 000 — 1/1 000) pot declanșa reacții severe.

În tot cursul testării, desensibilizării și administrării întregii cantități de ser, cît și cel puțin o oră după aceasta, bolnavul va fi bine urmărit clinic, cu atenție la: modificarea stării generale, frisoane, transpirații, febră, paloare, agitație, tahicardie, tahipnee, hipotensiune arterială.

6.3. REACȚIILE ADVERSE ALE IMUNIZĂRII PASIVE CU SER ETEROLOG ȘI TERAPIA LOR

6.3.1. REACȚII IMEDIATE

Apar în cursul sau curînd după terminarea injectării serului.

Reacția nespecifică („șocul peptonic”) este produsă de pirogeni nespecfici și apare mai frecvent și mai intens în cursul sau puțin după administrările intravenoase de ser. Ea seamănă ca aspect cu frisoanele ce pot apărea după diverse perfuzii intravenoase și — de cele mai multe ori — nu prezintă gravitate. Frisonul poate fi deseori oprit prin injectarea intravenoasă a unei fiole de *Multiglutin* sau calciu gluconic.

Șocul anafilactic, accident foarte grav, are un mecanism și aspect care nu variază în funcție de agentul anafilactogen (ser eterolog, penicilină sau alte antibiotice, substanțe iodate de contrast radiologic, bromsulfonftaloină, alfa-chimotripsină, dextran, procaină, venin de albine etc.). Apare mai frecvent la persoane cu fond atopic (rinite alergice, astm, eczeme) și, mai ales, la acelea care au mai avut con-

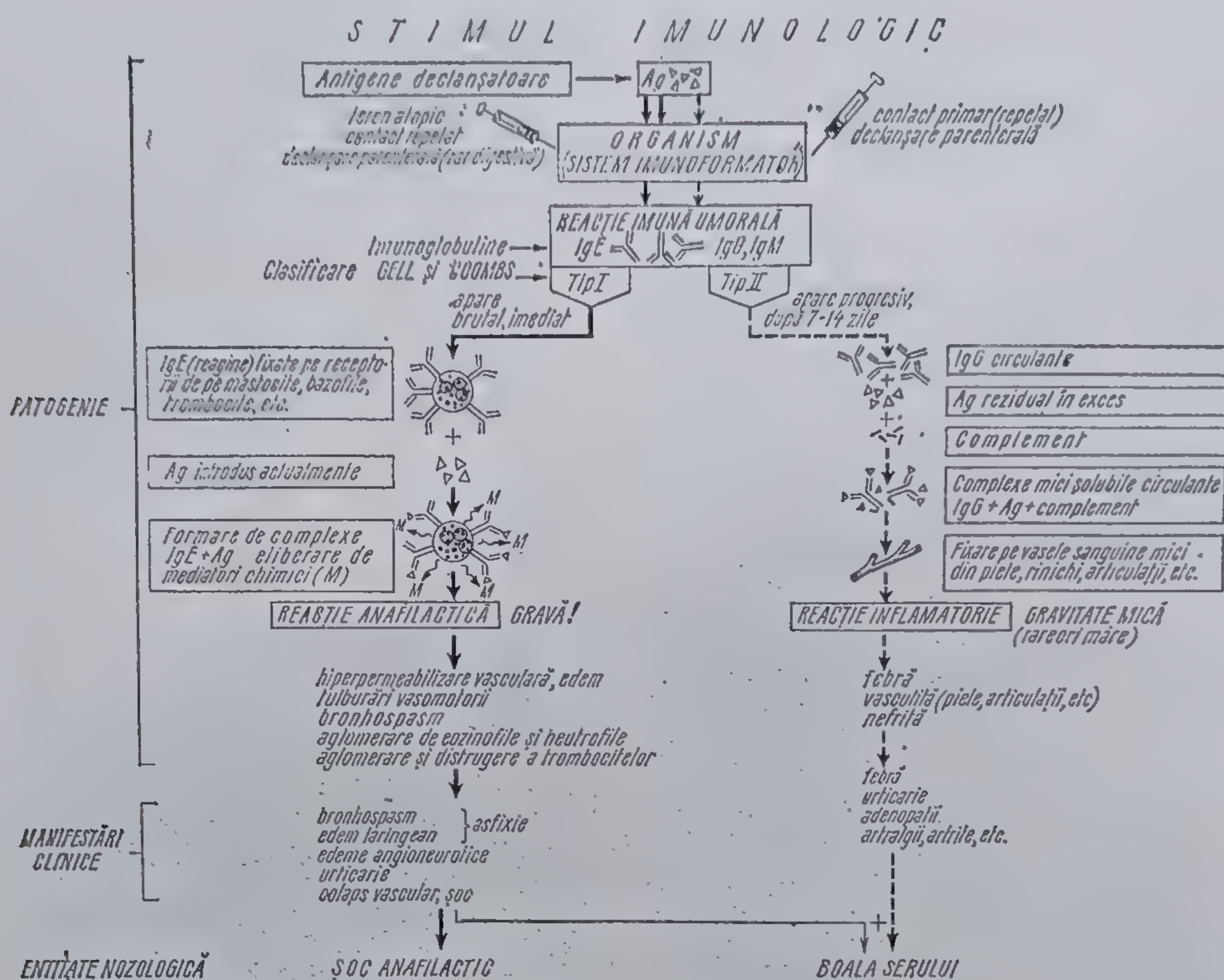


Fig. 6.1. — Patogenia și manifestările clinice ale șocului anafilactic și bolii serului.

Antigene declanșatoare sau alergene (Ag):

Proteine heterologe: seruri heterologe, enzime (α -chemotripsină etc.), hormoni (insulină, ACTH etc.), alimente, polenuri, veninuri de himenoptere etc. Polizaharide: dextrani etc. Substanțe cu greutate moleculară mică (haptene care se cuplează cu proteinele gazdei, formind antigene): antibiotice (penicilină G, alte β -lactamine etc.); medicamente (novocaină, xilină, vitamine etc.); substanțe pentru diagnostic (derivați iodați de contrast, BSP etc.).

Mediatori chimici (M) care acționează cu precădere pe musculatura netedă și vase:

- histamină;
- SRS-A (slow-reacting substance of anaphylaxis);
- ECF-A (eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis);
- NCF-A (neutrophil chemotactic factor of anaphylaxis);
- PAF (platelet activating factor);
- BK-A (basophil kallikrein of anaphylaxis);
- heparină;
- prostaglandine;
- bradikinină;
- serotonină;
- AMPC (adenozin monofosfat ciclic).

tacte anterioare cu substanța declanșantă. Rolul principal îl au IgE care, în urma cuplării cu antigenul, se fixează pe celule și țesuturi, determinând eliberarea bruscă de mediatori chimici biologici: histamină, bradikinină,

SRS-A, ECF-A ș.a. (fig. 6.1.), responsabili de manifestările clinice instalate în câteva minute de la injectarea produsului. Recunoașterea celor trei sindroame clinice grave, produse asociat, ușurează diagnosticul și orientează patogenia terapiei (tabelul 6.1.).

Tabelul 6.I.

Terapia șocului anafilactic și a bolii serului

Șocul anafilactic	Bolii serului
<p><i>Asigurarea ventilației</i></p> <p>Dezobstrucție medicamentoasă (bronhodilatatoare): adrenalină s.c. (i.v.), antihistaminice i.m., i.v., aminofilină i.v., corticosteroizi i.v. } combat și urticaria și edemele angioneurotice</p> <p>Dezobstrucție mecanică: aspirație a secrețiilor traheale, intubație traheală, traheostomie</p> <p>Oxygenoterapie Ventilație controlată</p> <p><i>Asigurarea circulației (deșocare)</i></p> <p>Mărirea masei circulante: înlocuitoare de plasmă i.v., soluții saline, glucozate i.v.</p> <p>Vasopresoare: izoproterenol i.v. (perfuzie)</p>	<p><i>Forme ușoare și medii</i></p> <p>antiinflamatoare (acid acetilsalicilic) antipruriginoase local antihistaminice per os corticoterapie per os</p> <p><i>Forme severe cu fenomene anafilactice:</i> ca la șocul anafilactic</p>

Sindromul de hiperpermeabilizare vasculară se exteriorizează prin senzația de căldură generală, urmată de apariția rapidă a unei urticarii însoțită de edeme angioneurotice (mai ales la față) și de dispnee, disfonie, disfagie, senzație de „nod în gât”, toate datorându-se edemului intens faringolarinian.

Bronhospasmul este constant și se caracterizează prin expirație prelungită, șuierătoare, dispnee, cianoză. Uneori el este foarte grav, împiedicând complet pătrunderea aerului în arborele respirator. Asocierea primelor două sindroame duce la insuficiență respiratorie acută, uneori foarte severă, asociată cu hipotensiune arterială, putând duce la moarte.

Șocul periferic prin vasodilatație puternică, fie se asociază cu manifestările descrise anterior, fie le precedă. Se exteriorizează prin puls filiform sau imperceptibil, paloare, hipotensiune arterială marcată, agitație, urmate de comă și moarte.

Uneori se asociază și grețuri, vărsături, diaree, emisiune involuntară de urină și materii fecale, toate fiind datorate spasmului musculaturii netede.

Terapia este de maximă urgență și urmărește menținerea ventilației și a tensiunii arteriale. Se întrerupe administrarea serului, păstrându-se acul în venă și se pune un garou deasupra locului de injectare a serului în coapsă. Se asigură ventilația prin flectarea dorsală a capului, aspirarea secrețiilor, administrarea de oxigen cu o sondă nazală sau printr-un ac gros înfipt prin membrana cricotiroidiană și, la nevoie, prin intubare nazo- sau orolaringiană. Concomitent se combate bronhospasmul cu *Alupent* (spray), *Asmopent* sau cu *Miofilin* intravenos.

Medicamentul cel mai eficient este adrenalina 1‰, care se injectează imediat subcutanat profund, masând local pentru a favoriza resorbția. În caz de șoc, se diluează 0,2 ml adrena-

lină 1³/₁₀₀ în 10 ml soluție clorurosodică izotonă și se injectează lent în tubulatura unei perfuzii intravenoase de glucoză 5%. Adrenalina combate bronhospasmul și edemul căilor respiratorii superioare. Infiltrată — în diluție mai mare — în jurul locului injectării serului eterolog, ea întârzie resorbția acestuia. Combaterea colapsului vascular se face prin perfuzarea intravenoasă a unei fiole de *Norartrinal* 4⁰/₁₀₀, diluat în 1 000 ml glucoză 5% sau în soluție clorurosodică izotonă. În caz de stop cardiac, se face masaj cardiac extern.

Se mai administrează, cu eficacitate, mai redusă, *Romergan* intramuscular și hemisuccinat de hidroclorizon 200—300 mg intravenos.

Șocul anafilactic poate fi total evitat numai prin vaccinarea anterioară completă a persoanei respective, *fapt care face inutilă administrarea serului eterolog*. Celelalte măsuri descrise (anamneză, teste de sensibilizare, desensibilizare) evită doar în parte acest accident grav.

6.3.2. REACȚII TARDIVE

Apar la câteva zile sau săptămâni după injectarea serului eterolog.

Boala serului este o reacție cu mecanism complex. Pe de o parte se formează complexe imune mici din antigen (ser eterolog) + IgG circulante + complement, cu exces de antigen încă neeliminat, care se depun în vasele sanguine mici. Se produce o inflamație tradusă prin vasculită, nefrită, pericondrită, artrită, febră, fenomene care sînt bine influențate de adrenalină și antihistaminice. *Boala serului poate apărea și în lipsa oricărui contact anterior cu antigenul respectiv.*

Ea survine după un interval de 1—2 săptămâni (3—4 zile în reacțiile accelo-

rate la cei sensibilizați și peste 2 săptămâni la cei cu o reactivitate imunologică mai scăzută).

Începutul este marcat de apariția unei urticarii de intensitate variabilă (întîi la locul injectării serului, apoi generalizată), prurit intens, adenopatie discretă localizată sau generalizată, febră. La acestea se asociază edeme, mai ales la față, interesînd uneori și laringele (cu fenomene de asfixie) și artralгии. Mai pot apărea uneori grețuri, vărsături, diaree, poliartrite și, mai rar, nefrite, polinevrite. Boala evoluează de obicei spre vindecare în 4—10 zile.

Terapia formelor ușoare se face cu aspirină sau aminofenazonă, loțiuni alcoolice antipruriginoase (mentol și/sau fenol 0,5—1%), antihistaminice peroral. Formele severe, cu erupții foarte întinse, hemoragice, hiperpiretice, se tratează cu prednison, în doză de 1 mg/kilocorp/24 ore iar edemul laringian cu adrenalină, corticoterapie intravenoasă și dezobstrucție, ca în cazul șocului anafilactic.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Barandun S. — Die Gammaglobulin-Therapie. Chemische, immunologische und klinische Grundlagen, Bibl. haemat. (Basel), 1964, 17.
- Baenkler H. V. — Die klinische Bedeutung des Immunoglobulins E, Dtsch. med. Wschr., 1974, 99, 590.
- * * * — Drug allergy. I., Brit. med. J., 1971, 2, 37.
- Valentine M. D., Sheffer A.L. — The anaphylactic syndromes, Med. clin. N. Amer., 1969, 53, 249.
- Voiculescu M. — Poziția actuală a serurilor imune în terapia infecțiilor, Viața mod. (Buc.), 1975, 22, Nr. 5, 1.
- Zink G.L. — Principles of immunity. I. Antigens antibody production and immediate hypersensitivity, Amer. J. Pharm., 1974, 146, 101.

PARTEA SPECIALĂ

INFECȚIILE CĂILOR RESPIRATORII*

Boli extrem de frecvente, infecțiile căilor respiratorii constituie un domeniu în care trebuie să se țină seama de o serie de caractere generale ce pot ghida atitudinea corectă în ceea ce privește diagnosticul și terapia, cu evitarea unor greșeli comune și, în special, aceea a folosirii abuzive a antibioticelor.

Terminologia și clasificarea practică se fac cel mai avantajos pe criteriul localizării topografice preponderente: rinite, faringite, sinuzite, otite, laringite, traheobronșite, bronșiolite, pneumonii, pleurezii. Criteriul etiologic — folosit deseori abuziv (de exemplu „viroză respiratorie”) — nu permite decât în unele cazuri, uneori foarte tardiv, o etichetare exactă a acestor infecții. Termenul de „infecție a căilor respiratorii superioare (sau inferioare)” este relativ imprecis dar deseori folosit (fig. 7.1. și tabelul 7.I.)

Evoluția este de cele mai multe ori acută, excepție făcând tuberculoza, micozele, parazitozele și unele viroze

la imunodeprimați. Infecțiile respiratorii *recidivante* sînt rar întîlnite în bronhopneumopatiile cronice neinfecțioase, în stări de imunodeficiențe, în granulomatoza Wegener și în granulomul malign.

Etiologia este foarte variată (virusuri, bacterii, micoplasme, clamidii, rickettsii, fungi, paraziți), dar infecțiile virale domină cu mult ca incidență (tabelul 7.II.). Același agent infecțios poate determina infecții ale diferitelor segmente respiratorii, deși, de obicei, are o localizare preferențială.

Diagnosticul de boală se face aproape întotdeauna pe criterii clinice, cu excepția pneumoniilor și pleureziilor, pentru care examenul radiologic precizează cel mai bine localizarea. Aspectul clinic și radiologic nu furnizează însă decât în unele cazuri indicații etiologice, el fiind frecvent necaracteristic pentru o anumită etiologie.

Diagnosticul etiologic de certitudine este de cele mai multe ori greu de sta-

* Sînt incluse în acest capitol și infecțiile otice, mastoidiene și sinuzale, datorită relațiilor lor strînse cu infecțiile respiratorii propriu-zise.

bilit, datorită existenței florei normale nazo-oro-faringiene, saprofită sau oportunistă, care ridică dificultăți foarte mari în identificarea agentului patogen implicat realmente în cazul res-

Deseori este însă posibil un diagnostic etiologic prezumtiv — prin investigații mai simple și cu răspuns rapid — foarte util în alegerea mijloacelor terapeutice imediate. Aceste in-

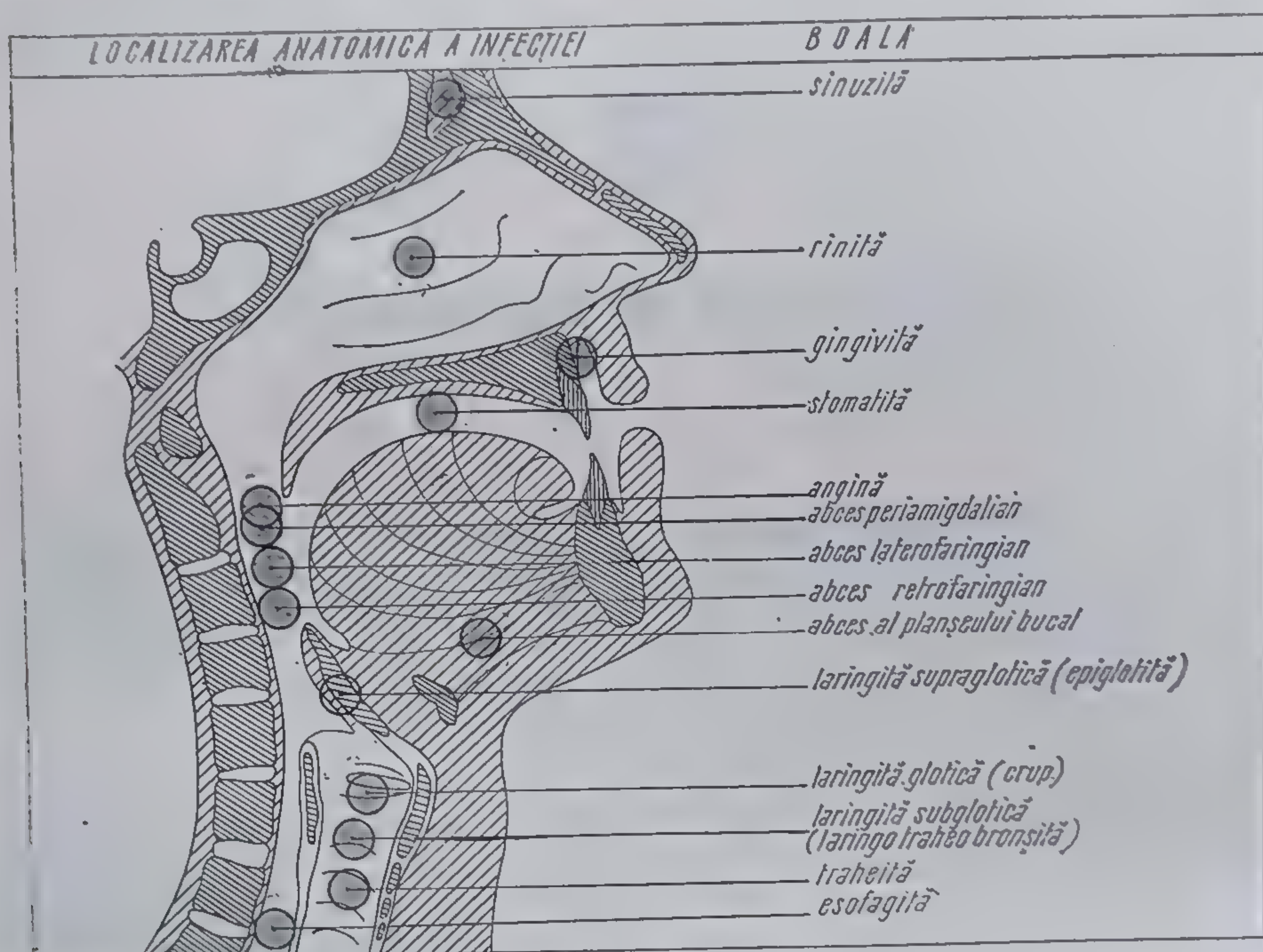


Fig. 7.1. — Infecțiile acute ale căilor respiratorii și digestive superioare. Localizări anatomice, boli.

pectiv. Excepție fac prelevările directe, mai greu de realizat, din segmentele în mod normal lipsite de floră microbiană (plămân, pleură, laringe, ureche medie). Altă dificultate este ridicată de complexitatea și lentoarea rezultatelor investigațiilor îndreptate în direcția micoplasmelor, clamidiilor și, mai ales, a virusurilor, ale căror rezultate sînt prea tîrziu disponibile pentru a mai fi folosite în selectarea terapiei optime.

investigații orientative sînt de ordin epidemiologic, clinic, paraclinic și de laborator clinic uzual (frotiuri din spută și alte produse patologice, leucogramă etc.). Ele sînt completate de criteriul statistic, care indică probabilitatea unei anumite etiologii, în funcție de vîrsta bolnavului, de reactivitatea sa, de anotimp, de localizarea preponderentă la un anumit nivel. În mare, datele furnizate de aceste investigații sînt folosite pentru dife-

Tabel 7.1.

Infecții acute ale căilor respiratorii și digestive superioare. Caractere clinice, epidemiologice, terapeutice

Bolă	Vârste preponderante	Frecvență	Manifestări clinice	Gravitate	Etologie	Tratament
Sinuzită congestivă	toate	+	dureri sinuzale spontane și la presiune, secreții seroase	—	virusuri	simptomatice
	toate	±	aceleași, dar cu secreții purulente	±	bacterii	penicilină V sau G, ampicilină, cefalosporine, eritromicină, spiramicină
Rinită guturai	toate	+++	obstrucție nazală, rinoree apoasă	—	virusuri	măști igienice, vasoconstrictoare locale
	toate	+	obstrucție nazală, rinoree purulentă (de obicei secundar)	—	bacterii	măști igienice, vasoconstrictoare locale
Gingivită comună	toate	+	durere, tumefacție, hiperemie, depozite albicioase	—	virusuri (?)	igienă, anestezice locale
ulcero-necrotică (Vincent)	tineri	±	durere, sîngerare, ulcerare, depozit cenușiu, halitoză	+	bacterii anaerobe, fuzospirili	igienă, apă oxigenată, penicilină G, metronidazol
Stomatită comună	copii	+	dureri, hiperemie, depozite subțiri, sialoree	± (+)	virusuri	igienă, analgezice, anestezice locale
candidiazică (muguet)	extreme	+	arsuri, hiperemie, depozite albicioase aderente	— (+)	Candida albicans	igienă, nistatin local

(Continuare) Tabelul 7.1.

Boală	Vârste preponderente	Frecvență	Manifestări clinice	Gravitate	Etiologie	Terapie
Stomatită herpetică	copii	±	dureri, hiperemie, vezicule ulcerate rapid, halitoză, febră	±	<i>Herpes simplex</i>	igienă, analgezice
	tineri	±	febră, dureri, vezicule orale și pe mâini și pe picioare	± (+)	Coxsackie A	igienă, analgezice
	toate	±	febră, curbatură, vezicule orale, labiale, palmare, plantare	+	virus	antipiretice, analgezice
ulcero-necrotică (Vincent)	tineri	±	dureri accentuate, sialoree fetidă, febră, hiperemie, ulceratii uneori extensive	+ (+ +)	fuzospirili	igienă, metronidazol, penicilină G
gangrenoasă (noma)	extreme	±	stare gravă, sialoree fetidă, necroză, ulceratii profunde, rapid extensive ale părților moi și osoase	+ + +	anaerobi	tetraciclină, metronidazol, penicilină G, plasticie chirurgicală
Angină virală comună	toate	+ + +	dureri, hiperemie, uneori depozite translucide, febră	— (+)	virusuri	igienă, analgezice
	toate	+	dureri vii, hiperemie intensă, depozite pultacee, febră mare, adenopatii cervicale	+ (+ + +)	streptococi β-hemolitici grupa A	igienă, penicilină G (eritromicină) timp de 10 zile
mononucleoză infecțioasă	tineri, copii	+	dureri moderate, hiperemie moderată, depozite izolate sau confluențe nodulare, adenopatii, splenomegalie, febră	+ (+ + +)	virus E.B.	igienă, analgezice, corticosteroizi

<i>Angină difterică</i>	copii	±	stare toxică, hiperemie moderată, pseudomembrană aderentă extensivă, adenopatii cervicale	+++	bacili difterici	antitoxină difterică, eritromicină (penicilină G)
<i>herpangină</i>	copii	±	dureri, hiperemie, vezicule ulcerate cu depozit cenușiu, febră, curbatură	+	Coxsackie A	igienă, analgezice
<i>ulceroasă (Vincent)</i>	toate	±	unilaterală de obicei, dureri, ulceratie, depozit cenușiu, uneori febră, curbatură, halitoză	+(++)	fuzospirili	igienă, penicilină G, tetraciclina, metronidazol
<i>Abces periamigdalian</i>	toate	+	dureri vii, trismus, febră, frisoane, hiperemie, bombare a lojei amigdalene, pareză de vâl	+(+++)	bacterii	penicilină G, puncție evacuatoare, incizie, drenaj
<i>Abces laterofaringian</i>	toate	±	dureri unilaterale, trismus, torticolis, febră, tumefacție	++(++++)	bacterii	penicilină G, incizie, drenaj
<i>Abces retrofaringian</i>	sub 4 ani	±	dureri, disfagie, dispnee ortostatică, disfonie, tumefacție, febră	+++	bacterii	ampicilină + oxacilină, incizie, drenaj
<i>Abces al plangeului bucal (angină Ludwig)</i>	toate	±	dureri, indurație, tumefacție, disfagie, dispnee, febră	++(++++)	bacterii	penicilină G, incizie, drenaj
<i>Laringită supraglotică (epiglotită)</i>	2—7 ani	±	dureri, disfagie, stridor, dispnee ușurată de extensia capului, stare septică severă, tumefacția epiglotei	+++	<i>Haemophilus influenzae b</i>	ampicilină, cloramfenicol, oxigenoterapie, intubație traheală (traheostomie)

(Continuare) Tabelul 7.1.

Boală	Vârsto preponderentă	Frecvență	Manifestări clinice	Gravitate	Etiologie	Terapie
Laringită glotică (crup) virală	copii	+	tuse lătrătoare, disfonie, stridor, dispnee, rinoree, hiperemie și edem al corzilor vocale	++, +++	virusuri	oxigenoterapie, antiinflamatorii, sedative ușoare, intubație laringiană
	copii	±	disfonie, stridor, tuse lătrătoare, dispnee, false membrane, stare toxică, febră mică, agravare lentă	+++	bacili difterici	intubație laringiană (traheostomie), oxigenoterapie, ser antidifteric, eritromicină
Laringită subglotică (laringotraheobronșită)	sub 3 ani	+++	rinoree, strănut, faringită, apoi tuse lătrătoare, disfonie, dispnee, agravare rapidă	+++	virusuri	oxigenoterapie, antiinflamatorii, sedative ușoare, intubație laringiană (traheostomie)
Tracheită, traheobronșită congestivă	toate	+++	tuse uscată, apoi cu expectorație seromucoasă, dureri retrosternale, febră mică	— (+)	virusuri, <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	sedative ale tusei, fluide difiante ale sputei, analgezice
purulentă	toate	+++	ca mai sus, urmat de expectorație mucopurulentă	+	bacterii	ca mai sus, rareori sint necesare penicilină G, cotrimoxazol, eritromicină
Esofagită candidazică	toate	±	disfagie, jenă retrosternală, stomatită candidazică	±	<i>Candida albicans</i>	nistatin, pulbere sau suspensie

Tabelul 7.II.

Principali agenți etiologici ai infecțiilor aparatului respirator

Boala (sindromul)	Agenți infecțioși			
	C o p i l		A d u l t	
	Frecvent	Rar	Frecvent	Rar
Rinită acută	Virusuri Rinovirusuri Adenovirusuri	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> Bacterii Streptococi din grupa A Bacil difteric	Virusuri Rinovirusuri Adenovirusuri	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Angină	Virusuri Adenovirusuri Bacterii Streptococi din grupa A	Virusuri Coxsackie Echo Bacterii Bacil difteric Fusospirili	Virusuri Adenovirusuri Bacterii Streptococi din grupa A	Virusuri Coxsackie A (herpangina) Epstein-Barr (mononucleoza infecțioasă) Bacterii Bacil difteric Fusospirili
Sinuzită, otită sau mastoidită acută	Bacterii Streptococi Pneumococi <i>H. influenzae</i> Virusuri Adenovirusuri <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Bacterii Stafilococi Bacili gramnegativi	Bacterii Streptococi Pneumococi Virusuri Adenovirusuri	Bacterii Stafilococi Bacili gramnegativi
Otită cronică	Bacterii (floră mixtă) Colibacili, protei, piocianici, anaerobi	Fungi	Bacterii (floră mixtă) Colibacili, protei, piocianici, anaerobi	Fungi Bacterii Bacilul tuberculozei
Conjunctivită	Virusuri Adenovirusuri	Virusuri Enterovirusuri Bacterii Moraxella Clamidi (trahom)	Virusuri Adenovirusuri	Clamidi (trahom) Bacterii Moraxella
Laringită obstructivă	Virusuri Paragripale Gripale	Bacterii Bacil difteric <i>H. influenzae</i>		Bacterii Bacil difteric

(Continuare) Tabelul 7.II.

Boala (sindromul)	Agenții infecțioși			
	C o p i l		A d u l t	
	Frecvent	Rar	Frecvent	Rar
Bronșită acută	<i>Virusuri</i> <i>Adenovirusuri</i> <i>Gripale, para-</i> <i>gripale</i> <i>Mycoplasma</i> <i>pneumoniae</i>	<i>Bacterii</i> <i>Pneumococi</i> <i>H. influenzae</i> <i>Virusuri</i> <i>Reovirusuri</i>	<i>Virusuri</i> <i>Adenovirusuri</i> <i>Gripale</i> <i>Mycoplasma</i> <i>pneumoniae</i>	<i>Bacterii</i> <i>Pneumococi</i> <i>H. influenzae</i>
Bronșită cronică cu exacerbări in- fecțioase		<i>Virusuri</i> <i>Adenovirusuri</i> <i>Mixovirusuri</i> <i>Bacterii</i> <i>H. influenzae</i> <i>Pneumococi</i> <i>Mycoplasma</i> <i>pneumoniae</i>	<i>Virusuri</i> <i>Adenovirusuri</i> <i>Mixovirusuri</i> <i>Bacterii</i> <i>H. influenzae</i> <i>Mycoplasma</i> <i>pneumoniae</i>	<i>Bacterii</i> <i>Pneumococi</i> <i>Stafilococi</i> <i>Bacili enterali</i>
Bronșiolită	<i>Virusuri</i> <i>Virusul sinci-</i> <i>țial respirator</i>	<i>Virusuri</i> <i>Gripale</i> <i>Paragripale</i> <i>Bacterii</i> <i>H. influenzae</i>		<i>Virusuri</i> <i>Virusul sincițial</i> <i>respirator</i> <i>Gripale</i> <i>Bacterii</i> <i>H. influenzae</i>
Pneumonie pri- mară	<i>Virusuri</i> <i>Adenovirusuri</i> <i>Gripale (în epi-</i> <i>demii)</i> <i>Paragripale</i> <i>Virusul sinci-</i> <i>țial respira-</i> <i>tor</i> <i>Rinovirusuri</i> <i>Mycoplasma</i> <i>pneumoniae</i> <i>Bacterii</i> <i>Pneumococi</i> <i>H. influenzae</i>	<i>Virusuri</i> <i>Rujeolic</i> <i>Varicelic</i> <i>Citomegalic</i> <i>Enterovirusuri</i> <i>Bacterii</i> <i>Bacilul tuberculo-</i> <i>zei</i> <i>Streptococi (mai</i> <i>ales din grupa B)</i> <i>Stafilococi</i>	<i>Virusuri</i> <i>Adenovirusuri</i> <i>Mycoplasma</i> <i>pneumoniae</i> <i>Bacterii</i> <i>Pneumococi</i>	<i>Virusuri</i> <i>Gripale (în epi-</i> <i>demii)</i> <i>Paragripale</i> <i>Rinovirusuri</i> <i>Virusul sincițial</i> <i>respirator</i> <i>Citomegalic</i> <i>Varicelic</i> <i>Enterovirusuri</i> <i>Bacterii</i> <i>Bacilul tuberculo-</i> <i>zei</i> <i>H. influenzae</i> <i>Klebsiella-Entero-</i> <i>bacter</i> <i>Stafilococi</i> <i>Streptococi</i> <i>Brucele</i> <i>Bacilul tularemie</i> <i>Leptospire</i> <i>Rickettsii (febra Q)</i> <i>Clamidi (ornitoza)</i>

(Continuare) Tabelul 7.II.

Boala (sindromul)	Agenți infecțioși			
	C o p i l		A d u l t	
	Frecvent	Rar	Frecvent	Rar
Pneumonie secundară	<i>Bacterii</i> <i>Klebsiella-Enterobacter</i> <i>Piocianici</i> <i>Colibacili</i> <i>Protei</i> <i>Stafilococi</i> <i>Fungi</i> <i>Candida albicans</i>	<i>Paraziți</i> <i>Pneumocystis carinii</i>	<i>Bacterii</i> <i>Klebsiella-Enterobacter</i> <i>Piocianici</i> <i>Colibacili</i> <i>Protei</i> <i>Stafilococi</i> <i>Fungi</i> <i>Candida albicans</i>	<i>Paraziți</i> <i>Pneumocystis carinii</i>
Pleurezie	<i>Bacterii</i> <i>Bacilul tuberculozei</i> <i>Pneumococi</i> <i>Stafilococi</i>	<i>Virusuri</i> <i>Adenovirusuri</i> <i>Bacterii</i> <i>Bacili gramnegativi</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Bacterii</i> <i>Bacilul tuberculozei</i> <i>Pneumococi</i>	<i>Virusuri</i> <i>Adenovirusuri</i> <i>Bacterii</i> <i>Stafilococi</i> <i>Bacili gramnegativi</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Boli febrile acute nediferențiate	<i>Virusuri</i> <i>Adenovirusuri</i> <i>Gripale</i> <i>Rinovirusuri</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Virusuri</i> <i>Enterovirusuri</i>	<i>Virusuri</i> <i>Adenovirusuri</i> <i>Gripale</i> <i>Rinovirusuri</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Virusuri</i> <i>Enterovirusuri</i>

rențierea infecțiilor respiratorii în două grupe mari. Prima, în care diagnosticul prezumtiv etiologic are cea mai mare importanță practică, este grupa bolilor accesibile unei terapii etiotrope și anume cele produse de bacterii, micoplasme, rickettsii, clamidii, fungi sau paraziți. A doua grupă — constituită uneori prin excludere — cuprinde o cazuistică mult mai numeroasă și anume virozele respiratorii care nu beneficiază de o terapie etiotropă. Mai există însă și o a treia grupă, cu destul de multe cazuri, în care infecția este mixtă, virobacteriană.

Terapia infecțiilor respiratorii se ierarhizează în funcție de etiologia prezumtivă sau certă și de gravitate.

Cele mai multe dintre infecțiile virale evoluează benign cu tendință la vindecare spontană, situație în care terapia simptomatică este singura potrivită. Antibioticele sînt aici inutile și uneori periculoase. În infecțiile cu agenți sensibili la antibiotice și chimioterapice, tratamentul principal va fi făcut cu aceste droguri (tabelul 7. III.). În cazurile însoțite de obstrucție acută sau cronică, mijloacele conservatoare sau chirurgicale de dezobstruare au adesea rolul principal.

Tabelul 7.III

Terapia etiologică în infecțiile aparatului respirator

Medicament antibacterian	Agenți infecțioși (în ordinea desoresolindă a indicației)*	Posologie					Observații
		General				Intrapleural (mg/24 ore)	
		Adulti (g/24 ore)	Copii (mg/kilocorp/24 ore)	Cale de admi- nistrare (per os, i.m., i.v.)	Interval (ore)		
Penicilină G	pneumococi, necu- noscuți, strepto- coci beta-hemo- litici, stafilococi sensibili, unii a- naerobi	1 600 000— 4 800 000 U.I.	50 000— 100 000 U.I	i.m./i.v.	4—6 (8—12)	100 000— 1 000 000 U.I.	La infecțiile pneu- mococice și strep- tococice intervalul între prize poate fi de 8 (12) ore
Ampicilină	<i>Haemophilus in- fluenzae</i> , pneumococi, strep- tococi	2—4	100	p.o./i.m. /i.v	6—8(12)	250—500	
Oxacilină Cloxacilină	stafilococi rezis- tenți la penicili- nă G	4—8	100	p.o./i.m. /i.v.	6—8 (12)	250—500	
Meticilină	stafilococi rezis- tenți la penici- lină G	8—12	200—300	i.m./i.v.	6—8(12)	500—1 000	
Carbenicilină	piocianici, protei	20—40	400—600	i.v./i.m.	4—6	500—1 000	
Cefalotină Cefazolină	necunoscuți, sta- filococi, klebsiele, pneumococi, strep- tococi, bacili gramnegativi	6—8 (12)	30—60(100)	i.m./i.v.	6	250—500	

Streptomycină	<i>Klebsiella-Enterobacter</i>	1 (2)	20—40	i.m.	8 (12)	250—1 000	
Kanamycină	<i>Klebsiella-Enterobacter</i>	15 mg/ kilocorp	15—20	i.m.	8 (12)	125—500	Injectată intra- pleural poate pro- duce foarte rar blo- caj neuromuscular diafragnatic
Gentamicină Tobramicină Sisomicină	piocianici, protei, <i>Klebsiella-Enterobacter</i> , alți bacili gramnegativi aerobi	3—5mg/ kilocorp	3—5(7,5)	i.m./i.v.	8 (12)	20—40	idem
Colistină	piocianici	1,5—2,5 mg/kilocorp	1—2	i.m. (i.v.)	6—8	15—30 (100)	idem
Polimixină B	piocianici	1,5—2,5 mg/kilocorp	1—2	i.m. (i.v.)	6—8	25—50 (100)	idem
Cotrimoxazol (<i>Septin, Biseptol</i>)	pneumococi, strep- tococi beta-hemoli- tici, klebsiele, cla- midii, <i>Pneumo- cystis carinii</i>	4—6 tablete de 480 mg	10—30(100)	p.o.	12	—	
Eritromicină Spiramicină (<i>Bovamicină</i>)	micoplasme, a- naerobi, clamidii, stafileococi rezis- tenți la oxacilină, <i>H. influenzae</i> , pneumococi, sta- fileococi, difterici	2—3	40—50	p.o.	6 (8)	—	

• Bacteriile, cu excepția pneumococilor și streptococilor beta-hemolitici, necesitând antibiogramă.

(Continuare) Tabelul 7.III.

Medicament antibacterian	Agenți infecțioși (în ordinea descrescând a indicației)*	Posologie					Observații
		General				Intrapleural (mg/ 24 ore)	
		Adulți (g/24 ore)	Copii (mg/kgcorp/ 24 ore)	Cale de adm- nistrare (per os, i.m., i.v.)	Interval (ore)		
Pristinamicină (Pyostacin)	stafilococi rezis- tenți la penicilină	2—4	50—100	p.o.	6	—	Indicată doar în cazul stafilococilor rezistenți la oxa- cilină/meticilină sau în hipersensibi- lizare la penicilină
Lincomicină Clindamicină	anaerobi, stafilo- coci, pneumococi, streptococi	1,2—2,4 (4)	20—40	p.o./i.m./ i.v.	6—8(12)	—	Indicație principală în infecția cu ana- erobi. În rest, doar la persoanele hiper- sensibilizate la pe- nicilină
Tetraciclina	clamidii, rickettsii, micoplasme, a- naerobi, klebsiele, <i>H. influenzae</i>	2—3	50	p.o.	6(12)	—	De evitat la copii
Rolitetraciclina (Solvocilin)	clamidii, rickettsii, micoplasme, a- naerobi, klebsiele, <i>H. influenzae</i>	1	15—20	i.v.	12	—	Indicat rareori, în intoleranță diges- tivă la tetraciclina per os De evitat la copii
Cloramfenicol	<i>H. influenzae</i> , klebsiele, clamidii, rickettsii, anaerobi	2—3	75	p.o.	6 (12)	—	De evitat la prema- turi și nou-născuți

Cloramfenicol hemisuccinat de sodiu	<i>H. influenzae</i> , klebsiele, clamidii, rickettsii, anaerobi	2—3	75—100	i.v.	6—8(12)		Numai în întole- ranță digestivă. De evitat la nou- născuți și prematuri
Cloramfenicol palmitat	<i>H. influenzae</i> , klebsiele, clami- dii, rickettsii, a- naerobi	—	75—100	p.o.	6—8(12)	—	Numai la copii (nu are gust amar). De evitat la nou- născuți și prematuri
Metronidazol	anaerobi	2—4	30—50	p.o.	6—8(12)	—	
Pentamidină (Lomidine)	<i>Pneumocystis</i> <i>carinii</i>	4 mg/ kilocorp	4	i.m.	24	—	
Primetamină (Daraprim)	<i>Pneumocystis</i> <i>carinii</i>	1 mg/ kilocorp	1	p.o.	8—12	—	Asociat cu sulfa- diazină
Sulfamide (sulfadiazină)	<i>Pneumocystis</i> <i>carinii</i>	6	100	p.o.	4—6	—	Asociat cu piri- metamină
Cloramină	toate bacteriile	—	—	—	—	Soluție 0,2—1/100	Administare ex- clusiv locală: insti- lații, spălături pleurale
Nitrat de argint	pocianici	—	—	—	—	Soluție 1/10 000— 1/1 000 în apă distilată	idem
Clorhexidină (Hibitane)	toate bacteriile,	—	—	—	—	Soluție 0,02/100	idem

* Bacteriile, cu excepția pneumococilor și streptococilor beta-hemolitici, necesită antibiogramă

Profilaxia acestor infecții este greu de făcut. Măsurile nespecifice au valoare limitată din cauza mării contagiozități, mai ales la începutul bolii, când starea generală bună a bolnavului îl face să-și continue ocupațiile obișnuite. Imunoprofilaxia specifică se lovește și ea de mari dificultăți: existența citorva sute de antigene diferite, variabilitatea în timp a unor structuri antigenice (în gripă), slaba lor imunitate. Recent, s-au obținut rezultate încurajatoare prin imunoterapie nespecifică cu levamisol (*Decaris*) în infecțiile respiratorii recidivante, mai ales la copii. Se administrează 1,25—2,5 mg/kilocorp/24 ore, 2 zile succesive pe săptămână, timp de mai multe luni. Se înregistrează uneori leucopenii, în general reversibile la oprirea tratamentului.

7.1. RINITELE INFECȚIOASE ACUTE

Rinitele acute sînt de cele mai multe ori virale, fiind produse de rinovirusuri (peste 90 de tipuri serologice) și, mai rar, de alte virusuri respiratorii. La copii și mai ales la sugari, ele mai pot fi determinate de streptococi beta-hemolitici din grupa A și de bacilul difteric. Rinitele virale pot deschide calea unor infecții bacteriene otice, sinuzale, pulmonare. Infecția virală poate afecta concomitent faringele sau traheea.

Diagnosticul de rinită virală (guta, coriză) se pune cu ușurință prin apariția bruscă, uneori în izbucniri epidemice, a obstrucției nazale, urmată de rinoree cu secreție clară, cefalee discretă și senzație generală

de disconfort, fără fond febril. În zilele următoare, rinoreea fie că retrocedează, fie devine purulentă prin suprainfecție bacteriană.

Coriza sugarului poate fi streptococică sau difterică. Aceste etiologii sînt sugerate de o evoluție mai prelungită („streptococoza” sugarului mai mic de 6 luni poate dura cîteva luni), cu exsudat purulent abundent, care irită marginile orificiilor nazale, și de prezența (în cazul difteriei) a falselor membrane. Sugarul este subfebril, iritabil, nu progresează în greutate. Dacă difteria este limitată la mucoasa nazală, lipsesc manifestările toxice, caracteristice anginei difterice.

Investigațiile bacteriologice sînt necesare doar la sugari: culturi pe geloză-sînge pentru streptococi și fro-tiuri și culturi pe medii adecvate pentru bacil difteric (vezi subcap. „Angina difterică”).

Terapia corizei virale se face cu analgetice-antiinflamatorii (acid acetilsalicilic, aminofenazonă), eventual cîteva doze de *Rinofug* (vasoconstricția prelungită favorizează suprainfecția bacteriană), evitarea suflării energice a ambelor nări. Oleul gomenolat, antibioticele, sulfamidele, antisepticele aplicate local sînt inutile, uneori chiar dăunătoare. În unele cazuri se obține scurtarea rinoreei prin administrare foarte precoce de antihistaminice.

Rinita streptococică se tratează cu penicilină timp de 10 zile, iar cea difterică cu penicilină sau eritromicină timp de o săptămână, antitoxina difterică fiind inutilă în localizarea strict nazală a infecției.

7.2. RINITELE INFECȚIOASE CRONICE

Rinitele cronice bacteriene sînt asimptomatice, importante doar din punct de vedere epidemiologic, prin riscul de răspîndire a infecției, mai ales în cadrul unor profesii (personal medico-sanitar sau din instituțiile de copii). Infecția cronică (de fapt stare de purtător) este localizată în spațiile postnazale, fiind produsă de stafilococi, streptococi, meningococi, pneumococi, bacili difterici.

Ozena, produsă de *Klebsiella ozae-nae* și *rinoscleromul* produs de *Klebsiella rhinoscleromatis*, sînt forme foarte rare de rinită cronică.

Diagnosticul se pune prin cercetarea „țintită” a acestor bacterii numai la persoanele potențial periculoase epidemiologic. Se recoltează exsudat nazal anterior și posterior și se inoculează pe medii adecvate.

Terapia de „sterilizare” variază în funcție de etiologie. Stafilococii pot fi combătuți cu *Negamicin* unguent sau cu clorhexidină, unguent sau spray, aplicate repetat. Reinfectările sînt însă frecvente. Streptococii, pneumococul și bacili difterici pot fi eliminați prin administrare sistemică de penicilină sau de eritromicină, 5—6 zile. Administrarea locală a penicilinei este contraindicată din cauza riscului de sensibilizare. Purtătorii de meningococi pot fi uneori sterilizați cu penicilină, sulfamide, cloramfenicol. Rezultate mai bune dă rifampicina, 600 mg/24 ore (pe numinate), administrată timp de 4 zile și, mai ales, minociclina. Tratamentele de „sterilizare” sînt însă numai auxiliare măsurilor profilactice nespecifice (curățenie, portul măștii,

deprindori igienice, dezinfecție etc.). Repetarea lor duce deseori la apariția rezistenței la antibiotice.

7.3. SINUZITELE

Sinusurile paranazale sînt des afectate în rinitele și faringitele virale. Uneori se suprainfectează bacterian cu *Haemophilus influenzae*, pneumococi, streptococi, mult mai rar cu stafilococi sau bacili gramnegativi și, excepțional, cu fungi. Unele sinuzite maxilare sînt de origine dentară. În sinuzitele cronice, mucoasa este modificată histologic, fapt care predis-pune la evoluție prelungită, cu recăderi.

Diagnosticul se pune pe durerile locale spontane, continue, accentuate de mișcările bruște ale capului și de presiunea sinusului afectat. Mucoasa nazală și faringiană este hiperemică. Din ostiumul sinusului afectat se scurge puroi, mai ales la o anumită poziție a capului. Febra este rară. În etmoidită, mai frecventă la sugar, starea generală este afectată, febra constantă, apar edeme periorbitale.

Radiografia sinusurilor poate evidenția o voalare sau, în eventualitatea că există lichid, nivelul acestuia. La sugari, la care sinusurile sînt incomplet dezvoltate, pot apărea false imagini de sinuzită, prin acumulare de lacrimi după plîns sau prin anomalii de dezvoltare etc.

Etiologia poate fi determinată prin frotiuri și culturi efectuate din puroiul recoltat din ostiumul respectiv sau prin punție. Examenul exsudatului nazal și al celui faringian nu dă indicații corecte asupra etiologiei sinuzitelor.

Terapia de elecție este cu penicilină G sau V, care, deși difuzează

puțin în lichidul și în puroiul sinuzal, sînt active pe principalii agenți etiologici. Mult mai bine difuzează în sinusuri doxiciclina (*Vibramycin*).

Concomitent se facilitează drenajul prin combaterea edemului mucoasei cu *Rinofug* și alte vasoconstrictoare aplicate local (efedrină etc.), cu antihistaminice (în prezența unei componente alergice) sau, la nevoie, prin puncție.

Sinuzitele cronice sînt mult mai greu de tratat. Se încearcă corectarea defectelor anatomice favorizante, combaterea componentei alergice, deseori prezentă, se tratează cu antibiotice episoadele acute. Colaborarea cu otorinolaringologul este, în toate cazurile, necesară.

7.4. OTITELE EXTERNE

Agenții incriminați în etiologia otitelor externe sînt variați. Stafilococii se localizează în jurul foliculilor piloși, determinînd furuncule. Streptococii și pneumococii pot produce infecții ale conductului auditiv, însoțite uneori de adenite dureroase pre- și retroauriculare. Fungii pot produce otite externe discrete; de asemenea, bacilul piocianic. Infecția este favorizată de unele deprinderi neigienice, precum și de deficiența cerumenului protector, cum se întîmplă, de exemplu, în cazul „urechii de înotător”, în care persistența apei duce la macerarea epiteliului.

Diagnosticul se pune pe apariția durerii, accentuată de presiunea pe tragus sau de tracțiunea pavilionului, pe hiperemie și pe tumefacție. Froțiurile directe și culturile efectuate din secrețiile purulente permit stabilirea etiologiei.

Terapia furunculelor urechii se face prin incizie și drenaj. Dacă în jurul leziunii există și o celulită difuză, se administrează eritromicină sau oxacilină peroral. Infecțiile streptococice sau pneumococice ale conductului auditiv se tratează prin tamponarea și curățirea atentă a conductului cu alcool 70%. La nevoie, se administrează penicilină G intramuscular sau penicilină V peroral. Otita fungică se tratează cu nistatin (instilații sau unguent). Otitele externe cronice, produse de obicei de piocianic, se tratează prin uscare cu alcool (după expunerea la apă) și prin aplicarea unui unguent cu lanolină, ca substituent al cerumenului. Se pot folosi unguente cu colistină sau polimixină.

7.5. MIRINGITA VEZICULOASĂ

Este o infecție a timpanului, rară la adulți și mai frecventă la copii, produsă de *Mycoplasma pneumoniae*.

Diagnosticul se pune pe apariția bruscă a unei dureri vii otice și pe constatarea de vezicule sau bule cu conținut seros sau hemoragic pe timpan. Durerile se calmează spontan după 2—3 zile, dar aspectul timpanului se normalizează în 2—3 săptămîni. Uneori se asociază cu faringotraheită și erupții cu caracter divers.

Terapia constă în instilarea otică de *Boramid* sau alt anestezic local și administrarea de analgezice. Incizarea veziculelor este contraindicată, mărindu-se riscul de suprainfectare bacteriană. Antibioticele (eritromicină, cotrimoxazol, penicilină) sînt rar indicate, doar în cazul complicațiilor supurative.

puțin în lichidul și în puroiul sinuzal, sînt active pe principalii agenți etiologici. Mult mai bine difuzează în sinusuri doxiciclina (*Vibramycin*).

Concomitent se facilitează drenajul prin combaterea edemului mucoasei cu *Rinofug* și alte vasoconstrictoare aplicate local (efedrină etc.), cu antihistaminice (în prezența unei componente alergice) sau, la nevoie, prin puncție.

Sinuzitele cronice sînt mult mai greu de tratat. Se încearcă corectarea defectelor anatomice favorizante, combaterea componentei alergice, deseori prezentă, se tratează cu antibiotice episoadele acute. Colaborarea cu otorinolaringologul este, în toate cazurile, necesară.

7.4. OTITELE EXTERNE

Agentii incriminați în etiologia otitelor externe sînt variați. Stafilococii se localizează în jurul foliculilor piloși, determinînd furuncule. Streptococii și pneumococii pot produce infecții ale conductului auditiv, însoțite uneori de adenite dureroase pre- și retroauriculare. Fungii pot produce otite externe discrete; de asemenea, bacilul piocianic. Infecția este favorizată de unele deprinderi neigienice, precum și de deficiența cerumenului protector, cum se întîmplă, de exemplu, în cazul „urechii de înotător”, în care persistența apei duce la macerarea epiteliului.

Diagnosticul se pune pe apariția durerii, accentuată de presiunea pe tragus sau de tracțiunea pavilionului, pe hiperemie și pe tumefacție. Froțiurile directe și culturile efectuate din secrețiile purulente permit stabilirea etiologiei.

Terapia furunculelor urechii se face prin incizie și drenaj. Dacă în jurul leziunii există și o celulită difuză, se administrează eritromicină sau oxacilină peroral. Infecțiile streptococice sau pneumococice ale conductului auditiv se tratează prin tamponarea și curățirea atentă a conductului cu alcool 70%. La nevoie, se administrează penicilină G intramuscular sau penicilină V peroral. Otita fungică se tratează cu nistatin (instilații sau unguent). Otitele externe cronice, produse de obicei de piocianic, se tratează prin uscare cu alcool (după expunerea la apă) și prin aplicarea unui unguent cu lanolină, ca substituent al cerumenului. Se pot folosi unguente cu colistină sau polimixină.

7.5. MIRINGITA VEZICULOASĂ

Este o infecție a timpanului, rară la adulți și mai frecventă la copii, produsă de *Mycoplasma pneumoniae*.

Diagnosticul se pune pe apariția bruscă a unei dureri vii otice și pe constatarea de vezicule sau bule cu conținut seros sau hemoragic pe timpan. Durerile se calmează spontan după 2—3 zile, dar aspectul timpanului se normalizează în 2—3 săptămîni. Uneori se asociază cu faringotraheită și erupții cu caracter divers.

Terapia constă în instilarea otică de *Boramid* sau alt anestezic local și administrarea de analgezice. Incizarea veziculelor este contraindicată, mărindu-se riscul de suprainfectare bacteriană. Antibioticele (eritromicină, cotrimoxazol, penicilină) sînt rar indicate, doar în cazul complicațiilor supurative.

7.6. OTITA MEDIE ACUTĂ

Boală frecventă mai ales la sugari și copii mici, otita medie acută pune deseori probleme delicate de diagnostic și terapie optimă care nu pot fi rezolvate decât printr-o colaborare strinsă cu otorinolaringologul și cu laboratorul clinic de bacteriologie.

Etiologia este variată și deseori greu de stabilit în practică.

Otitele catarale sînt de origine virală (viroze respiratorii și eruptive), sau pot fi determinate și de micoplasme. Ele prezintă un pericol numai datorită faptului că favorizează suprainfecțiile bacteriene, ca urmare a lezării celulelor epiteliale și a alterării funcției trompei Eustachio. Bacteriile cel mai frecvent implicate sînt: pneumococul (peste 50% din cazuri, la toate vîrstele) și *Haemophilus influenzae* (la sugari și copii mici). Streptococii beta-hemolitici din grupa A sînt mai rar implicați, iar stafilococii numai într-un număr restrîns de cazuri. Bacteriile anaerobe sînt responsabile de otita necrotică.

Diagnosticul clinic la sugari și copii mici este doar prezumtiv, deoarece boala se exteriorizează preponderent prin manifestări generale infecțioase (febră, care deseori continuă sau apare după o altă boală infecțioasă, de obicei respiratorie sau eruptivă, iritabilitate, dureri generalizate, modificarea stării generale) și tulburări dispeptice (inapetență, grețuri, vărsături, diaree). Rareori copilul mic duce spontan mîna la ureche. Apăsarea pe tragus este net dureroasă. Durerile sînt atenuate de poziția verticală (după cca 1/2 oră) și de căldură. Multe cazuri regresează în mod spontan, în cîteva zile. 20—50% din otite recidivează în lu-

nile sau în anul care urmează, datorită persistenței unor factori favorizanți. Deoarece hipoacuzia este relativ frecventă, se recomandă controlul audiometriei după 6—12 luni.

Otita acută necrotică, întîlnită numai la sugari și copii mici, este o boală gravă datorită distrugerii rapide a timpanului, a oscioarelor și celulelor pneumatice printr-o infecție anaerobă (streptococi ș.a.). Boala apare de obicei în cursul unor forme severe ale bolilor eruptive, ale gripei sau altor boli febrile. Se caracterizează prin simptome generale mai atenuate decât în otita catarală comună și mai greu depistabile, din cauza gravității bolii de fond. Deseori, primul semn este constatarea unei secreții otice cu miros putrid. Ca semne importante, se constată bombarea peretelui posterior al conductului auditiv extern, îngroșarea periostului (palpatoriu) și, eventual, perceperea de fluctuență subperiostală pe mastoidă (mastoidita este o complicație frecventă). Boala produce surditate de conducere.

La adult, diagnosticul clinic de otită medie este ușor, datorită durerilor otice accentuate, uneori cu caracter pulsatil. Febra este mai rar întîlnită.

Otita medie tuberculoasă, extrem de rară, este oligosimptomatică și evoluează subacut.

Examenul timpanului, care trebuie făcut în orice suspiciune de otită medie (chiar în lipsa specialistului), confirmă diagnosticul clinic, putînd sugera uneori și etiologia. Aspectul inflamator intens, cu bombare evidentă și ștergerea conturului, este determinat mai frecvent de pneumococi și streptococi. Hiperemia și bombarea mai reduse sugerează, la copiii sub 6 ani, infecția cu *Haemophilus influ-*

enzae. Hiperemia timpanului pe cel puțin 2/3 din suprafața sa este frecventă în otitele catarale virale, dar nu presupune obligatoriu existența de exsudat în urechea medie. Prezența veziculelor sugerează infecție cu micoplasme.

Puncția timpanului — recomandată de rutină de unii specialiști — nu este periculoasă, fiind foarte utilă pentru stabilirea etiologiei; însă, datorită faptului că este o manevră neplăcută, va fi rezervată cazurilor speciale. Din puroiul extras prin puncție, prin timpanotomie, sau recoltat după perforație spontană (după curățarea prealabilă atentă a conductului auditiv extern) vor fi efectuate *frotiuri* colorate Gram, precum și *culturi* pe geloză-sînge (în otitele necrotice și pe medii anaerobe). Bacteriile izolate din urechea medie vor fi testate prin antibiogramă. Culturile și antibiogramele din secrețiile conductului auditiv sau din exsudatul nazal sau faringian nu dau informații asupra etiologiei otitei, rezultatele ducînd la o falsă justificare a unui tratament antibiotic, deseori incorect.

Terapia recunoaște două tendințe preferențiale divergente. În ambele, colaborarea cu specialistul otorinolaringolog este de cea mai mare importanță.

a) *Atitudinea conservatoare* este adoptată de tot mai mulți medici, ca urmare a unor studii obiective amănunțite, care au demonstrat că miringotomia poate fi de cele mai multe ori evitată printr-un tratament antibiotic adecvat, chiar dacă timpanul bombează. Efectul ei analgezic indiscutabil poate fi supleat medicamentos. Antibioticele se aleg în funcție de etiologia cunoscută sau prezumtivă. La copiii sub 6 ani se administrează de preferință ampicilină (50—

70 mg/kilocorp/24 ore) sau cotrimoxazol sau, eventual, fie penicilină+sulfizoxazol (*Neoxazol*), fie eritromicină. La restul bolnavilor, cea mai indicată este penicilina G sau V (uneori chiar *Efitard*). Tratamentul va fi administrat parenteral doar dacă nu este utilizabilă calea orală și va dura 7—10 zile. În otitele stafilococice se utilizează: oxacilina, cloxacilina, meticilina sau eritromicina. Otitele catarale benigne vor fi tratate fără antibiotice: analgezice (general și local), antipiretice, sedative ușoare, căldură locală. Diferențierea între otitele virale și cele supurate nu este însă ușoară, așa încît, în caz de dubiu, antibioticoterapia nu va lipsi.

b) *Atitudinea clasică de intervenție*, tot mai mult abandonată, constă în miringotomia precoce, asociată tratamentului cu antibiotice, în scopul reducerii pericolului de cronicizare, a colesteatoamelor, surdității și a complicațiilor intracraniene.

Între cele două atitudini terapeutice extreme este de preferat o atitudine de mijloc constînd în practicarea selectivă a miringotomiei și anume în cazuri-problemă (copii cu reactivitate modificată etc.) sau în cele care nu răspund favorabil la antibiotice. Bombarea timpanului, frecvent întilnită, nu implică întotdeauna iminența de perforație.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Armstrong B. W. — Treatment of acute middle ear infection in childhood, *Otol. clin. N. Amer.*, 1970, 3, 249.
 De Santo L. W., Stickler G.B. — Acute otitis media in children, *Postgrad. Med.*, 1969 45, 210.
 Howle V. M., Poussard J. H., Sloyer J. — Comparison of ampicillin and amoxicillin in the treatment of otitis media

in children, J. infect. Dis., 1974, 129 (suppl.), 180.

Rubenstein M. M., McDean J. B., Hedgcock L. B., Stiekler G. B. — The treatment of acute otitis media in children. A third clinical trial, J. Pediatr., 1965 67, 719.

7.7. OTITA MEDIE CRONICĂ

Supurația otică cronică este produsă de obicei de bacterii piogene: bacili enterali (protei, piocianici și klebsiele) și de stafilococi etc., frecvent asociate cu fungi (cca 25% din cazuri). Otitele cronice se pot complica cu meningită otogenă purulentă (produsă uneori de asocierea a 2 sau chiar 3 bacterii), cu abces cerebral sau cu distrugerea oscioarelor și surditate. Foarte rar, otita cronică este tuberculoasă (în cadrul unei boli consumptive sau al unei diseminări hematogene), cu riscul unei meningite având aceeași etiologie.

Otitele cronice pot complica otitele acute neîngrijite sau pot apărea primar, în condiții locale și generale favorizante. Asocierea unui colestatom întunecă prognosticul prin tendința de distrugere — cu o simptomatologie redusă — a oscioarelor urechii medii și prin complicațiile supurative intracraniene.

Diagnosticul este ușor când otita urmează unui episod acut: otoreea continuă timp îndelungat, însoțită câteodată de un miros putrid. Alteori, mai ales în formele însoțite de colestatom, la bolnavii cu stare generală precară și în otita tuberculoasă, boala începe insidios, cu otoree minimă, care poate trece neobservată de către bolnav și medic.

Primele manifestări sesizate pot fi cele ale complicațiilor (meningită, abces cerebral, surditate, paralizie fa-

cială periferică). Examenul timpanului precizează diagnosticul. El va fi practicat sistematic la toți bolnavii cu otoree, chiar minimă, la cei cu meningită sau cu suspiciune de abces cerebral, precum și la bolnavii cu factori de risc crescut, mai ales copiii cu diverse infecții sau boli de fond severe. În completare se fac, după caz, investigații radiologice.

Puroiul otic va fi recoltat (după curățarea îngrijită a conductului auditiv) de la nivelul perforației timpanului sau chiar din urechea medie, luând toate măsurile de evitare a contaminării tamponului cu flora conductului auditiv. Din puroi se fac froțiuni colorate cu metoda Gram și Ziehl, precum și culturi pe medii uzuale și pe mediul Löwenstein. Bacteriile izolate se testează prin antibiogramă.

Terapia otitelor cronice este dificilă și pune multe probleme de specialitate. Este necesar un plan terapeutic îndelungat, adaptat cazului în speță, cu detalii care nu pot fi discutate aici, prezentând mai jos doar câteva principii generale.

Pe primul plan este, de cele mai multe ori, terapia locală: curățarea secrețiilor și epiteliilor descumate și apoi instilații locale cu apă oxigenată. În perioadele de intensificare a supurației se instilează antibiotice, alese în funcție de examenul bacteriologic, de obicei polimixină B, colistină, neomicină, bacitracină, nistatină. Acidul boric are un efect dezinfectant minim și, ca atare, trebuie abandonat. Antibioticele pe cale generală nu difuzează suficient în focar. În otitele tuberculoase se face tratament general intens, asociindu-se 3 tuberculostatice (preferabil, cel puțin primole 2 luni, rifampicină + izoniazidă + etambutol).

Se tratează afecțiunile favorizante nazale, sinuzale, faringiene (polipi, vegetații etc.). Colesteatoamele se extirpă chirurgical. Tot mai mult se preferă operația radicală precoce, urmată de timpanoplastie.

7.8. MASTOIDITA

Mastoidita, inflamație hiperemică, edematoasă, eventual și exsudativă a celulelor mastoidiene, însoțește aproape toate otitele medii acute care durează mai multe zile, regresând o dată cu acestea. Uneori, boala se agravează, mergând spre abcedare și osteomielită, cu risc mare de extindere a supurației și de apariție a unor complicații de temut: meningită, abces cerebral, tromboflebită a sinusurilor venoase, paralizie de facial. Apariția mastoiditei severe în cursul otitelor medii este favorizată de defectele de dezvoltare a urechii și mastoidei, precum și de tratamentul necorespunzător cu antibiotice și miringotomie. Este produsă mai frecvent de stafilococi și streptococi și mai rar de bacili enterali gramnegativi și de bacterii anaerobe.

Diagnosticul este greu de pus la sugar și copilul mic, unde fenomenele locale sînt deseori atepuate, din cauza pneumatizării incomplete a celulelor mastoidiene.

La copilul mai mare și la adult, mastoida este dureroasă spontan și la palpare, cu hiperemie, tumefacție și, uneori, chiar cu fluctuență locală.

Timpanul este de cele mai multe ori modificat: hiperemie, bombare sau perforație.

Radiografia contribuie mult la elucidarea diagnosticului, prin evidențierea voalării celulelor pneumatice

și — în cazurile avansate — a distrucțiilor acestora. În orice suspiciune de mastoidită, colaborarea cu otorinolaringologul este obligatorie și de urgență.

Terapia mastoiditelor catarale care însoțesc otitele medii severe se face cu antibiotice pe cale parenterală, alese conform etiologiei stabilite, administrate în doze mari și prelungite și asociate — după avizul specialistului — cu miringotomie. Mastoiditele tratate în mod nesatisfăcător (conservator) pot evolua insidios, prelungit, pe mai multe săptămîni, fiind greu de diagnosticat și de tratat; ele pot duce la complicațiile severe amintite.

Mastoiditele severe, mai ales cele însoțite de osteită, sau abces subperiostal, se asanează chirurgical de urgență (antrotomie, mastoidectomie), atitudine care nu poate fi înlocuită de antibioticoterapie. Antibioticele administrate izolat pot duce doar la mascarea evoluției severe; ele se folosesc însă, pe cale generală, în doze mari, pre- și postoperator, optîndu-se pentru cele bactericide. Când etiologia este necunoscută, se folosește de preferință asocierea oxacilină/cloxacilină/meticilină + gentamicină/kanamicină.

7.9. ANGINELE ACUTE COMUNE

Anginele sînt infecții care cuprind fie — exclusiv sau preponderent — amigdalele (amigdalită, tonsilită), fie faringele (faringită), deseori interesînd ambele formațiuni anatomice (faringoamigdalită). Cele mai multe sînt boli primare, reprezentînd principala manifestare a infecției. O parte dintre angino apar în cadrul unor infecții sistemice, la începutul lor (în febrele

eruptive) sau în cursul evoluției acestora (de exemplu, în febra tifoidă).

Etiologia anginelor este variată; stabilirea ei prin mijloace combinate (clinice, statistice, epidemiologice și de laborator) determină atitudinea terapeutică și prognosticul. Aspectul clinic este de multe ori același pentru etiologii diferite.

Cele mai multe angine, la toate, vîrstele, dar mai ales la copiii mici, sînt de origine *virală* (mai frecvent adenovirusuri, dar și multe alte virusuri respiratorii). Ele sînt benigne ca evoluție imediată și prognostic îndepărtat (exceptînd unele cazuri de mononucleoză infecțioasă) și necesită doar un tratament simplu, simptomatic.

Anginele *bacteriene* sînt produse de cele mai multe ori de *streptococi beta-hemolitici grupa A*, incidența maximă fiind la preșcolari și școlari. Și aceste angine evoluează de cele mai multe ori favorabil, deși cu o simptomatologie mai accentuată; o parte din ele sînt urmate de complicații caracteristice, mai mult sau mai puțin tardive: reumatism acut post-streptococic cu cardită; coree (complicații legate de persistența mai prelungită a streptococului în amigdale); glomerulonefrită acută (care poate apărea și după un contact scurt cu streptococul). Diagnosticul și terapia corectă cu antibiotice, pînă la sterilizarea streptococilor, sînt obligatorii, în scopul prevenirii rarelor, dar severe, complicații posibile. Un număr foarte mic de angine sînt produse de alte bacterii: streptococi beta-hemolitici din alte grupe serologice, poate unii streptococi anaerobi, bacilul difteric, *Pasteurella tularensis*, gonococul, *Treponema pallidum*, fuzospirili și *B. anthracis*. Acestea au, în general, aspecte clinice și im-

jurări epidemiologice destul de sugestive. Celelalte bacterii nu produc angine acute, dar pot fi găsite în frotiurile sau culturile din exsudatul faringian, fără ca acestea să aibă semnificație patologică. Acesta este cazul florei faringiene normale: streptococi *viridans*, enterococi, stafilococi diverși, pneumococi, micrococi anaerobi, neisserii (inclusiv meningococul), *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus* sp., *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, bacili gram-negativi anaerobi, spirochete, micoplasme, fungi, protozoare (*Amoebae*) etc. Prezența unora dintre aceste microorganisme în cantitate mare și în proporție net preponderentă poate avea semnificație patologică (interpretînd cu multă prudență) pentru infecțiile căilor respiratorii superioare, dar numai în foarte mică măsură pentru o angină acută. Colonizarea faringiană crescută cu bacili gram-negativi — mai ales *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa* și micoplasme — este frecventă la bolnavii debilitați și poate duce la suprainfectarea unor boli pulmonare neinfecțioase de fond sau — mai rar — a plămînelor normale.

Streptococii beta-hemolitici grupa A pot fi găsiți — de obicei în cantitate mică — la purtătorii sănătoși sau la persoane cu o angină virală, fără ca ei să aibă rol patogen. Flora normală faringiană poate fi foarte abundentă — formînd uneori depozite albicioase ușor detașabile și lipsite de leucocite — în boli severe de fond, în stări de imunodeprimare, în unele angine virale (mai ales în depozitele din mononucleoza infecțioasă), în ulceratiile amigdalene din leucemiile acute etc. În aceste cazuri, flora foarte bogată găsită este de suprainfecție,

nu are de obicei un rol patogen (cu excepția producerii, câteodată, de parotidită supurată), se normalizează odată cu vindecarea bolii de fond și, ca atare, nu necesită altă terapie decât o igienizare locală (gargară cu ceai de mușetel).

Purtătorii faringieni (uneori și nazali) de stafilococi, de streptococi beta-hemolitici grupa A, de bacili difterici, de *Haemophilus influenzae* grupa B, de meningococi și pneumococi nu au manifestări clinice. Depistarea acestor purtători prin culturi, precum și eventuala sterilizare ulterioară, pot fi necesare în unele împrejurări epidemiologice care implică riscuri de răspândire a infecției: la personalul sanitar din secțiile de terapie intensivă, la imunodeprimații iatrogen (hemopatii maligne, neoplasme, transplantate de organ), la nou-născuți sau la copii mici.

Un număr mic de angine sînt *neinfecțioase*, apărînd în unele hemopatii maligne (agranulocitoză, anemie aplastică, leucemii acute), boala de iradiere, boala Behçet, tulburări metabolice severe (uremie) sau sînt produse de unele substanțe toxice (mercur, bismut) etc. Flora oportunistă orală suprainfectează de obicei aceste angine, așa cum s-a arătat anterior.

Diagnosticul clinic al anginelor este de obicei ușor, punîndu-se pe manifestările locale: *dureri faringiene* exagerate de deglutiție, *hiperemie* și *edem* variabile ca intensitate; uneori *depozite albe* punctiforme (în cripte = angina criptică; pe foliculi = angina foliculară) sau confluențe (angina pseudomembranoasă fibrinoasă benignă nedifterică, ale cărei depozite sînt ușor detașabile și lasă să se vadă mucoasa hiperemiată). Unele angine, în special cea difterică, mononucleoza

infecțioasă sau „difterizările“ ce apar după amigdalectomie (asemănătoare cu difteria faringiană, dar produse de bacterii „oportuniste“), se însoțesc de *pseudomembrane* veritabile (diftermorfe), aderente de planurile profunde; ele sînt consistente, nedisociabile, cînd sînt puse în apă iar, după înlăturarea lor, rămîne o suprafață sîngerîndă. Alteori, anginele se însoțesc de *ulcerații* superficiale (angina Duguet din febra tifoidă, angina fuzospirilară Vincent) sau/și de necroze (țesutul amigdalian este de culoare cenușie, hemoragic, devitalizat). În unele cazuri, bolnavul exală un miros putrind (angina Vincent, unele angine ulceronecrotice), ceea ce denotă prezența preponderentă a florei bacteriene anaerobe. Mai rar, anginele sînt *veziculoase* (herpangina ș.a.), cu vezicule mai mari, care se sparg, sau cu microvezicule abia vizibile.

Ganglionii submandibulari și laterocervicali sînt deseori măriți de volum (ating dimensiuni mai mari în angina difterică și mononucleoza infecțioasă) și, de obicei, dureroși.

La fenomenele locale se adaugă fenomene infecțioase generale, mai accentuate în anginele bacteriene: febră, frison, curbură, uneori stare toxică, grețuri, vărsături. În unele cazuri, aceste fenomene domină tabloul clinic, fără ca bolnavul să semnaleze simptomatologie faringiană, fapt care impune examinarea obligatorie a faringelui în orice boală febrilă acută nediferențiată, cu precădere la copii.

Diagnosticul etiologic, uzual, urmărește în primul rînd diferențierea anginelor streptococice de anginele nestreptococice (mai ales cele virale), în vederea stabilirii oportunității terapiei cu antibiotice (tabloul 7. IV.).

Tabelul 7.IV.

Diagnosticul etiologic complex al principalelor angine și faringite acute (vezi și fig. 7.2.)

Criterii de diagnostic etiologic	Etiologia				
	<i>Streptococcus pyogenes</i> (β-hemolitic) grupa A	Fuzospirili (angina Vincent)	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Virusul Epstein-Barr (mononucleoză infecțioasă)	Virusuri respiratorii
A. Criterii clinice					
Manifestări generale					
Debut	brusc	insidios (brusc)	insidios	progresiv	progresiv
Febră	mare	inconstantă	inconstantă, mică	mare, moderată	moderată, mare
Stare generală	moderat (mult) alterată	inconstant alterată	stare toxică	moderat modificată	moderat modificată
Manifestări faringo-amigdalene					
Dureri	foarte accentuate	variabile (mari)	moderate, absente	moderate	moderate
Hiperemie	foarte accentuată	moderată, perilezională	absentă, mică	moderat (accentuată)	evidentă, accentuată
Exsudat	gălbui, (alb, cenușiu), bilateral, punctiform (confluent)	uni-sau bilateral, cenușiu, neaderent	uni-sau bilateral, pseudomembranos alb-cenușiu, aderenț, extensiv, pareză de vâl	punctiform sau pseudomembranos, albicios, neaderent, neextensiv	inconstant, discret, punctiform, translucid
Vezicule	absente	absente	absente	absente	uneori (<i>Herpes simplex</i> : angina herpetică; Coxsackie grupa A: herpangina)
Ulcerății	absente	uni-sau bilaterale, relativ profunde, miros putrid	absente	absente	uneori, superficiale
Alte manifestări					
Adenopatii cervicale	moderate, bilaterale, dureroase	unilaterale de obicei	accentuate, bilaterale, nedureroase	moderate (accentuate), bilaterale, puțin dureroase	mici, bilaterale puțin dureroase
Adenopatii generalizate	absente	absente	absente	uneori	absente
Splenomegalie	absentă	absentă	absentă	frecventă	absentă

(Continuare) Tabelul 7.IV.

Etiologia							
Criterii de diagnostic etiologic	<i>Streptococcus pyogenes</i> (β -hemolitic) grupa A	Fuzospirili (angina Vincent)	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Virusul Epstein-Barr (mononucleoză infec- tuoasă)	Virusuri respiratorii		
Catar respirator su- perior	uneori rinită, si- nuzită purulentă	absent	absent	absent	sinuzită, laringită, traheită nepuru- lentă		
Exantem	absent (prezent în scarlatină)	absent	absent	rareori, discret, de aspect variabil	absent		
B. Criterii epidemiologice	uneori (deseori)	rareori	uneori (deseori)	uneori	deseori		
C. Criterii de laborator Hematologice Număr de leucocite	mult crescut	uneori crescut	normal	crescut/mult crescut	normal		
Formula leucocitară	polinucleoză	variabilă	normală	principală metodă: mononucleoză poli- morfă cu prezența de celule monociei- toide-plasmocitoide	normală (discretă limfomonocitoză)		
Microbiologice (<i>exsudat faringian</i>) Frotiuri colorate	neconcludente	metodă princi- pală: foarte frec- venți fuzospirili	sugestiv: bacili grampozitivi sub- țiri, incurbați, meta- granulații meta- cromatice	neconcludent (flo- ră abundentă, po- limorfă)	neconcludent (flo- ră săracă)		
Culturi	metodă principa- lă (geloză-sînge): <i>Streptococcus pyo- genes</i> (β -hemolitic) grupa A	neconcludente	metodă princi- pală (medii spe- ciale): <i>Corynebac- terium diphtheriae</i> toxigen	bacteriologice: ne- concludente virusologice: posi- bile, dificile, de excepție	bacteriologice: ne- concludente virusologice: po- sibile, dificile, de excepție		
Serologice	ASLO	nu există	nu există	metodă princi- pală: testul anti- corpilor eterofili metodă de excep- ție: anticorpi anti- virus E.B.	metodă de excep- ție		

În favoarea etiologiei streptococice pledează existența unui mare număr dintre argumentele de prezumție: vîrsta (mai ales preșcolari și școlari), existența unei izbuoniri de infecții streptococice în mediul din care provine bolnavul, debutul brusc, grețurile și vărsăturile la copii, roșeața vie și edemul faringian, depozitele pul-tacee, prezența de peteșii sau foliculi roșii pe vîl, adenopatia cervicală dureroasă. Aceste manifestări, rareori prezente în întregime (aspectul clinic fiind incomplet în general) pot fi întîlnite — cu incidență mai mică — și în anginele nestreptococice (cca 1/5 din anginele adenovirale se manifestă și prin exsudat, de obicei mai subțire, translucid).

În favoarea etiologiei nestreptococice (virale, de obicei), pledează începutul mai puțin brusc și cu simptome locale și generale mai atenuate, prezența veziculelor, a ulceratiilor (fuzospirili), coafectarea catarală a conjunctivelor, a mucoasei nazale, laringiene și traheale, precum și existența în anturaj a unor cazuri de infecții respiratorii ale căilor superioare. Existența adenopatiilor și în afara regiunii cervicale, precum și a splenomegaliei, pledează pentru diagnosticul de mononucleoză infecțioasă.

Trebuie avut în vedere că există și *angine mixte, virale+streptococice*, de obicei prin infectare succesivă.

Precizarea etiologiei streptococice se poate face numai prin *culturi din exsudatul nazofaringian*, efectuate la bolnav (și la contactii sănătoși, în cazul copiilor) pe geloză-sînge de oaie. Recoltarea trebuie făcută înainte de administrarea de antibiotice sau de antiseptice locale și pe nemîncato, preferabil dimineața. Tampoanele recoltate trebuie inoculate cît mai repede pe geloză-sînge de oaie, mediu care

apoi va fi imediat incubat. Ele pot fi păstrate 1—2 zile cufundate în medii de conservare numai în cazul în care incubarea imediată a mediului nu este posibilă. Însămînțarea pe geloză-sîngo trebuie făcută dispersînd exsudatul de pe tampon astfel încît să existe concomitent zone mai bogate și mai slab inoculate. Este foarte recomandabil ca rezultatele să fie exprimate semicantitativ, în funcție de proporția pe care streptococii betahemolitici o au față de restul florei și anume: sub 25% = +; 26—50% = ++; 51—75% = +++; peste 75% = ++++. Acesta constituie un criteriu de diferențiere a purtătorilor de streptococi de cei cu angine acute streptococice. Negativitatea culturilor, chiar în cazul recoltărilor corecte, nu poate elimina total etiologia streptococică, mai ales în prezența celorlalte criterii amintite. Creșterea exagerată a florei normale poate masca existența streptococilor betahemolitici grupa A. Mediile selective cu antibiotice (neomicină 30 μg/ml, acid nalidixic 15 μg/ml și, eventual amfotericină B, contra fungilor, 3 μg/ml) dau randament superior mediului geloză-sînge. Microscopia imunofluorescentă are un randament maxim.

Streptococii izolați vor fi studiați prin *testul cu bacitracină* pentru a se stabili dacă sînt din grupa A (fidelitatea testului este de 90%, comparativ cu metodele imunologice, mai laborios de executat).

Culturile din exsudatul faringian, efectuate pe medii adecvate, sînt utile și în angine acute produse de celelalte bacterii, mai rar implicate etiologic.

Frotiurile din exsudatul faringian colorate cu metoda Gram sînt utile doar pentru depistarea fuzospiriliilor

(bacterii oportuniste anaerobe, gram-negative, care nu cresc pe mediile uzuale și care au semnificație patologică doar dacă sînt în cantitate mare, dominînd restul florei), a fungilor și a *B. anthracis* (angina carbunoasă, care este foarte rară).

Reacția ASLO nu are de obicei valoare în diagnosticul anginelor streptococice acute, formarea anticorpilor fiind mai tardivă. Găsirea unor titruri mai mari de 250 U/ml denotă fie infecții anterioare recente, repetate, fie o reactivitate imunologică crescută, care indică un risc crescut de complicație cu reumatism acut. În ser există uneori inactivatori nespecfici (lipoproteine) care pot da titruri ASLO fals pozitive și care trebuie, ca atare, îndepărtați cu rivanol, sulfat de dextran, clorură de calciu, albumină sau prin încălzire.

Investigațiile nespecifice de laborator pot sprijini etiologia streptococică (leucocitoză mai mare de 12 000/mm³ cu polinucleoză, eventual și cu eozinofilie; VSH mult crescută; proteina C reactivă prezentă) sau cea virală (număr normal sau crescut de leucocite, cu preponderența mononuclearelor, uneori cu aspect polimorf, plasmocitoid).

Terapia anginelor nestreptococice este foarte simplă: repaus, dietă lichidă/semilichidă, gargară cu ceai de mușetel, comprese umede pe gît, acid acetilsalicilic sau aminofenazonă. Antibioticele, antisepticele locale (inclusiv violetul de gențiană) sînt inutile și, ca atare, contraindicate.

Tratamentul de elecție al anginelor streptococice este penicilina (în 2—3 administrări/24 ore), la care streptococul grupa A este întotdeauna sensibil. Se administrează penicilină G, intramuscular, 1 200 000 U.I./24 de ore la adulți, și 600 000 U.I./24 de

ore la copiii sub 35 kg, în 3 sau 2 prize. După cîteva zile de tratament cu penicilină G sau chiar de la început, se poate da fie penicilină V, pe nemîncate, 1 600 000 U.I./24 ore (respectiv 800 000 U.I. la copiii sub 35 kg), în 3—2 prize, fie *Efitard* intramuscular, o fiolă la 12 ore, timp de 4—5 zile, fie *Moldamin*, 1 200 000 U.I. (respectiv 600 000 U.I. la copii) în ziua 1 și apoi, repetat în a 4-a sau a 5-a zi de la prima administrare.*

Totdeauna trebuie asigurată — prin diversele scheme menționate — o acoperire cu penicilină pe o durată de 10—12 zile, condiție necesară pentru a se realiza sterilizarea faringelui în peste 90% din cazuri. În formele severe, cu risc de diseminare a infecției, se va folosi numai penicilina G, intramuscular, în doze de 2—3 ori mai mari.

Profilaxia cu penicilină a anginelor se face numai împotriva streptococilor betahemolitici grupa A.

La bolnavii cu risc mare de complicații poststreptococice (reumatism acut anterior, valvulopatii, nefrite, angine repetate etc.), se face și profilaxia reinfecțiilor streptococice, uneori pe o durată de mulți ani (pînă la vîrsta de 18—21 ani) fie cu *Moldamin*, 600 000 sau 1 200 000 U.I. la interval de 5—10 zile, fie cu penicilină V, 200 000 U.I. de 2—3 ori pe zi, administrată pe nemîncate. Uneori este indicată profilaxia cu penicilină V în colectivitățile de copii în care au apărut mai multe cazuri de infecții streptococice.

Amigdalectomia la bolnavii cu factori mari de risc ocupă un loc controversat în profilaxia recăderilor. Indicată ferm în amigdalitele cronice

* Vezi și Ordinul M.S. nr. 181/1978 privind prevenirea și combaterea infecțiilor streptococice.

cu focare infecțioase persistente manifeste, utilitatea ei este discutabilă în cazul unor amigdale cu aspect normal. Incidența faringitelor acute, mai ales streptococice, scade, de cele mai multe ori, net după amigdalectomie, dar, cu precădere, doar în primii ani după intervenție.

Bolnavii alergizați la penicilină vor fi tratați cu eritromicină propionil, 1 g/24 de ore, în 2 sau 3 prize, cu clindamicină 750 mg/24 ore în 3 prize, sau cu cotrimoxazol, 2 g/24 ore în 2 prize, durata terapiei fiind tot de 10 zile. Este o greșală să se trateze anginele streptococice cu tetraciclină, cloramfenicol, sulfamide, oxacilină ș.a., deoarece mulți streptococi betahemolitici sînt fie rezistenți, fie mai puțin sensibili la aceste medicamente. Ampicilina are eficacitate asemănătoare cu penicilina G, dar suficiente dezavantaje pentru a nu fi niciodată preferată.

După o angină streptococică, convalescenții vor fi urmăriți timp de aproximativ o lună, clinic și prin examenul de urină, în vederea depistării precoce a unei glomerulonefrite.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Breese B. B., Disney F. A., Talpey W. B. — Penicillin in streptococcal infections. Total dose and frequency of administration, *Amer. J. Dis. Child.*, 1965, 110, 125.
- Breese B. B., Disney F. A., Talpey W., Green J. L., Tobin J. — Streptococcal infections in children. Comparison of the therapeutic effectiveness of erythromycin administered twice daily with erythromycin, penicillin phenoxymethyl and clindamicin administered three times daily, *Amer. J. Dis. Child.*, 1974, 128, 457.
- Bocârnea C., Mătușă R. — Aspecte actuale în clinica bolilor produse de streptococul betahemolitic din grupa A la adulți. Considerații asupra a 850 de cazuri internate

în 1975 în Spitalul clinic de boli infecțioase „Colentina”, *Viața med. (Buc.)*, 1976, 23, 265.

Freeburg P.W., Buckingham J.M. — Evaluation of the Bacti-Lab streptococci culture systems for selective recovery and identification of group A streptococci, *J. clin. Microb.*, 1976, 3, 443.

Kindler U. — Die klinische Wertigkeit einer modifizierten Antistreptolysintiter-Reaktion, *Dtsch. med. Wschr.*, 1970, 95, 2115.

Manicatide E., Horhoge G. — Concepții actuale în sindromul poststreptococic. Criterii de diagnostic și tratament, *Viața med. (Buc.)*, 1976, 23, 271.

* * * — Streptococcal sore throat, *Brit. med. J.*, 1972, 3, 132.

Ulmeanu V. — Supravegherea infecțiilor streptococice în colectivități de copii, *Viața med. (Buc.)* 1976, 23, 269.

Voiculescu M. — Infecțiile streptococice: declin ori manifestări schimbătoare?, *Viața med. (Buc.)*, 1976, 23, 257.

7.10. ABCESUL PERIAMIGDALIAN

Abcesul periamigdalian este supurația acută bacteriană a spațiului periamigdalian; el nu apare la persoane cu amigdale atrofiate sau extirpate. De obicei, din punct de vedere etiologic, este implicat streptococul betahemolitic grupa A, dar boala poate fi produsă și de alte bacterii.

Diagnosticul se stabilește pe durerea faringiene unilaterale, foarte intense, făcînd imposibilă deglutiția, și trismus. Faringele, uneori greu de examinat, este asimetric, prin bombarea unei loji amigdaline, cu propulsia amigdalei către linia mediană și — uneori — prin hemipareza vălului palatin. La palparea digitală se poate percepe fluctuență, iar puncția efectuată în punctul de maximă bombare, cam la 1 cm deasupra marginii vălului, permite uneori scoaterea citorva ml de puroi în care se evidențiază streptococi sau care este, aparent, abacterian.

cu focare infecțioase persistente manifeste, utilitatea ei este discutabilă în cazul unor amigdale cu aspect normal. Incidența faringitelor acute, mai ales streptococice, scade, de cele mai multe ori, net după amigdalectomie, dar, cu precădere, doar în primii ani după intervenție.

Bolnavii alergizați la penicilină vor fi tratați cu eritromicină propionil, 1 g/24 de ore, în 2 sau 3 prize, cu clindamicină 750 mg/24 ore în 3 prize, sau cu cotrimoxazol, 2 g/24 ore în 2 prize, durata terapiei fiind tot de 10 zile. Este o greșală să se trateze anginele streptococice cu tetraciclină, cloramfenicol, sulfamide, oxacilină ș.a., deoarece mulți streptococi betahemolitici sînt fie rezistenți, fie mai puțin sensibili la aceste medicamente. Ampicilina are eficacitate asemănătoare cu penicilina G, dar suficiente dezavantaje pentru a nu fi niciodată preferată.

După o angină streptococică, convalescenții vor fi urmăriți timp de aproximativ o lună, clinic și prin examenul de urină, în vederea depistării precoce a unei glomerulonefrite.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Breese B. B., Disney F. A., Talpey W. B. — Penicillin in streptococcal infections. Total dose and frequency of administration, *Amer. J. Dis. Child.*, 1965, 110, 125.
- Breese B. B., Disney F. A., Talpey W., Green J. L., Tobin J. — Streptococcal infections in children. Comparison of the therapeutic effectiveness of erythromycin administered twice daily with erythromycin, penicillin phenoxymethyl and clindamicin administered three times daily, *Amer. J. Dis. Child.*, 1974, 128, 457.
- Bocârnea C., Mătușă R. — Aspecte actuale în clinica bolilor produse de streptococul betahemolitic din grupa A la adulți. Considerații asupra a 850 de cazuri internate

în 1975 în Spitalul clinic de boli infecțioase „Colentina”, *Viața med. (Buc.)*, 1976, 23, 265.

Freeburg P.W., Buckingham J.M. — Evaluation of the Bacti-Lab streptococci culture systems for selective recovery and identification of group A streptococci, *J. clin. Microb.*, 1976, 3, 443.

Kindler U. — Die klinische Wertigkeit einer modifizierten Antistreptolysintiter-Reaktion, *Dtsch. med. Wschr.*, 1970, 95, 2115.

Manicatide E., Horhoge G. — Concepții actuale în sindromul poststreptococic. Criterii de diagnostic și tratament, *Viața med. (Buc.)*, 1976, 23, 271.

* * * — Streptococcal sore throat, *Brit. med. J.*, 1972, 3, 132.

Ulmeanu V. — Supravegherea infecțiilor streptococice în colectivități de copii, *Viața med. (Buc.)* 1976, 23, 269.

Voiculescu M. — Infecțiile streptococice: declin ori manifestări schimbătoare?, *Viața med. (Buc.)*, 1976, 23, 257.

7.10. ABCESUL PERIAMIGDALIAN

Abcesul periamigdalian este supurația acută bacteriană a spațiului periamigdalian; el nu apare la persoane cu amigdale atrofiate sau extirpate. De obicei, din punct de vedere etiologic, este implicat streptococul betahemolitic grupa A, dar boala poate fi produsă și de alte bacterii.

Diagnosticul se stabilește pe durerile faringiene unilaterale, foarte intense, făcînd imposibilă deglutiția, și trismus. Faringele, uneori greu de examinat, este asimetric, prin bombarea unei loji amigdalene, cu propulsia amigdalei către linia mediană și — uneori — prin hemipareza vălului palatin. La palparea digitală se poate percepe fluctuență, iar puncția efectuată în punctul de maximă bombare, cam la 1 cm deasupra marginii vălului, permite uneori scoaterea citorva ml de puroi în care se evidențiază streptococi sau care este, aparent, abacterian.

Terapia se face cu penicilină G intramuscular, 2 400 000 U.I./24 ore, timp de 5—7 zile. Se aspiră puroiul cu acul și, în cazurile cu fluctuantă netă sau în cele care nu tind să se amelioreze cu acest tratament, se procedează la incizie. Se adaugă analgezice, gargarismo, comprese cervicale, repaus, aport suficient de lichide.

7.11. ANGINA VINCENT

Angina Vincent este o infecție faringiană produsă de fuzospirili anaerobi, cu evoluție acută sau prelungită în cazul în care nu este tratată. Poate fi sau nu asociată cu gingivita necrotică Vincent.

Diagnosticul se pune pe dureri faringiene, uneori intense, febră și existența, des unilaterală, a unei ulceratii amigdalene, pe fond de hiperemie și edem, acoperită cu un depozit cenușiu-murdar, ușor detașabil și însoțit frecvent de miros fetid și adenită cervicală dureroasă.

Frotiurile din exsudatul recoltat din ulceratie, colorate Gram sau — de preferat — cu fucsină diluată ușor încălzită pe lamă, arată prezența unei cantități mari de fuzospirili. Culturile pe geloză-sînge pot elimina etiologia streptococică.

Terapia se face cu penicilina G 1 600 000 U.I./24 ore sau cu metronidazol, 1 g/24 ore în 4 prize (supt 10—15 min. înainte de a fi înghițit), pe timp de 4—7 zile.

7.12. FARINGITA GONOCOCICĂ

Este o boală recent descrisă, produsă prin contact orogenital. Poate fi asociată sau nu cu uretrită gonococică.

Diagnosticul clinic este greu de pus, infecția fiind de obicei asimptomatică sau oligosimptomatică: jenă discretă la deglutiție, cu sau fără hiperemie și exsudat faringoamigdalian. Foarte rar, bolnavul are febră, uneori artralгии (mai rar artrite) migratorii.

Confirmarea se face prin cultivarea exsudatului faringian (și a secreției uretrale) pe medii speciale (de exemplu Thayer-Martin), investigație care ar trebui făcută mai frecvent la bolnavii venerieni.

Terapia, uneori dificilă, este aceeași ca a uretritei, cervicitei și rectitei gonococice: fie penicilină-procaină 4 800 000 U.I. intramuscular, injectată în cel puțin 2 locuri diferite, asociată cu probenecid 1 g, administrat cu 30 min. înainte, fie ampicilină peroral 3,5 g, plus 1 g de probenecid, simultan.

La cei sensibilizați la penicilină sau în caz de eșec se va administra fie tetraciclină peroral — 1,5 g prima doză, apoi 0,5 g de 4 ori pe zi, timp de 4 zile — fie spectinomycină (*Trobicin*) intramuscular profund, doză unică de 2 g la bărbați și 4 g la femeie.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- * * * — Gonorrhoea of the pharynx, *Brit. med. J.*, 1974, 3, 132.
- * * * — Venereal diseases branch, state and community service division. Center for disease control Atlanta-Georgia. Recommended treatment schedules for gonorrhoea, *Ann. intern. Med.*, 1972, 76, 991.

7.13. TULAREMIA FARINGIANĂ

Zoonoză foarte rară, tularemia este produsă de ingestia de carne de vînat infectată și insuficient tratată termic.

Diagnosticul de suspiciune se pune pe împrejurările epidemiologice și pe existența unei angine necrotice, cu adenită cervicală, febră, uneori cu formare de abcese palatine, manifestări abdominale, pneumonie sau septicemie. Boala nu este influențată de tratamentul cu penicilină, eventual aplicat.

Confirmarea se face greu, prin izolarea agentului — *Pasteurella tularensis* — și, mai frecvent, începând din a 2-a săptămână de boală, prin seroaglutinare. Există reacții serologice pozitive încrucișate cu infecțiile produse de *Brucella abortus*.

Terapia de elecție este cu streptomycină 2 g/24 ore, timp de o săptămână, și apoi 1 g/24 ore, încă o săptămână.

7.14. ANGINA DIFTERICĂ

Angina difterică (difteria faringiană) este produsă de tulpinile toxigene de *Corynebacterium diphtheriae*. Actualmente foarte rară în țara noastră, datorită imunizării active a tuturor copiilor, difteria nu este încă eradicată complet. Ea mai poate apărea la copiii care nu au fost vaccinați sau care nu s-au imunizat după vaccinare, datorită unei imunodeprimări tranzitorii sau permanente. Gravitatea difteriei netratate la timp continuă să fie mare, prin posibilitatea de extindere la laringe și prin complicațiile toxice, uneori îndepărtate — miocardită, șoc, polinevrită.

Diagnosticul clinic este hotărîtor pentru terapie. El este relativ ușor în formele tipice: boala începe insidios, cu febră mică și alterare progresivă a stării generale — astenie, indiferență, scăderea apetitului, paloare, tahicardie. Durerile faringiene sînt dis-

crete sau lipsesc. Faringele este hiperemic, edemațiat și amigdalele prezintă un exsudat albicios, detașabil la început, apoi aderent, cu rapidă tendință la extensie locală și spre pilieri, faringe, amigdala cealaltă, văl sau laringe. Pseudomembrana este alb-cenușie sau brun-hemoragică, foarte greu detașabilă și lăsînd dedesubt un țesut sîngerînd; este nedisociabilă în apă. Este caracteristică dar nu patognomonică pentru difterie, putînd fi întîlnită și în alte angine — sub un aspect mai atipic: în angina ulceromembranoasă Vincent, streptococică și, mai ales, în mononucleoza infecțioasă. Foarte sugestivă pentru difterie este paralizia vălului palatin, cu refluarea lichidelor pe nas la deglutiție.

Ganglionii cervicali sînt măriți, foarte puțin dureroși și — în cazurile grave — înconjurați de un edem periganglionar considerabil, dînd aspectul de „gît proconsular“.

Unele angine difterice, mai ales în izbucnirile epidemice din colectivitățile de copii, îmbracă un aspect cu totul banal, cel puțin în primele zile. De aceea, criteriul epidemiologic este de foarte mare importanță în declanșarea suspiciunii clinice și a investigațiilor de laborator.

Lipsa vaccinării antidifterice anterioare și prezența unei reacții Shick pozitive (interpretabilă în 24 de ore) indică receptivitatea pentru difterie, pledînd — alături de criteriile clinice și epidemiologice — în direcția acestei boli.

Examenelor bacteriologice sînt de două categorii, cu valoare practică diferită. Frotiurile din exsudatul faringian informează imediat, dar numai prezumtiv, în timp ce culturile dau informații precise, dar prea tardive, pentru a mai putea influența în mod eficient terapia.

Recoltarea exsudatului faringian se face frecînd bine tamponul recoltor pe pseudomembrane — eventual sub acestea — sau, în orice caz, pe leziunile amigdalene maxime. În toate cazurile suspecte de difterie se recoltează cel puțin două tampoane: pentru frotiuri și pentru culturi. Ambele investigații trebuie făcute de urgență, la orice oră. În lipsa laboratorului, clinicianul însuși va efectua și examina imediat frotiurile și va însămînța mediile de cultură, care vor fi apoi studiate de bacteriolog.

sau cu crisoidină. Bacilii difterici — uneori foarte frecvenți pe frotiuri — sînt slab grampozitivi (se decolorează ușor la contactul cu alcool-acetonă). Ei au granulații metacromatice Babeș-Ernst situate de obicei polar, sînt subțiri, polimorfi, au capetele ușor îngroșate, sînt puțin curbați și sînt situați izolați sau grupați în unghiuri („litere chinezești”). Aceste caractere pledează puternic pentru *Corynebacterium diphtheriae*, dar ele pot fi întîlnite și la alte bacterii saprofite din grupul *Corynebacterium*, *Actinomyces* și chiar la streptococi (pe frotiurile din culturi).

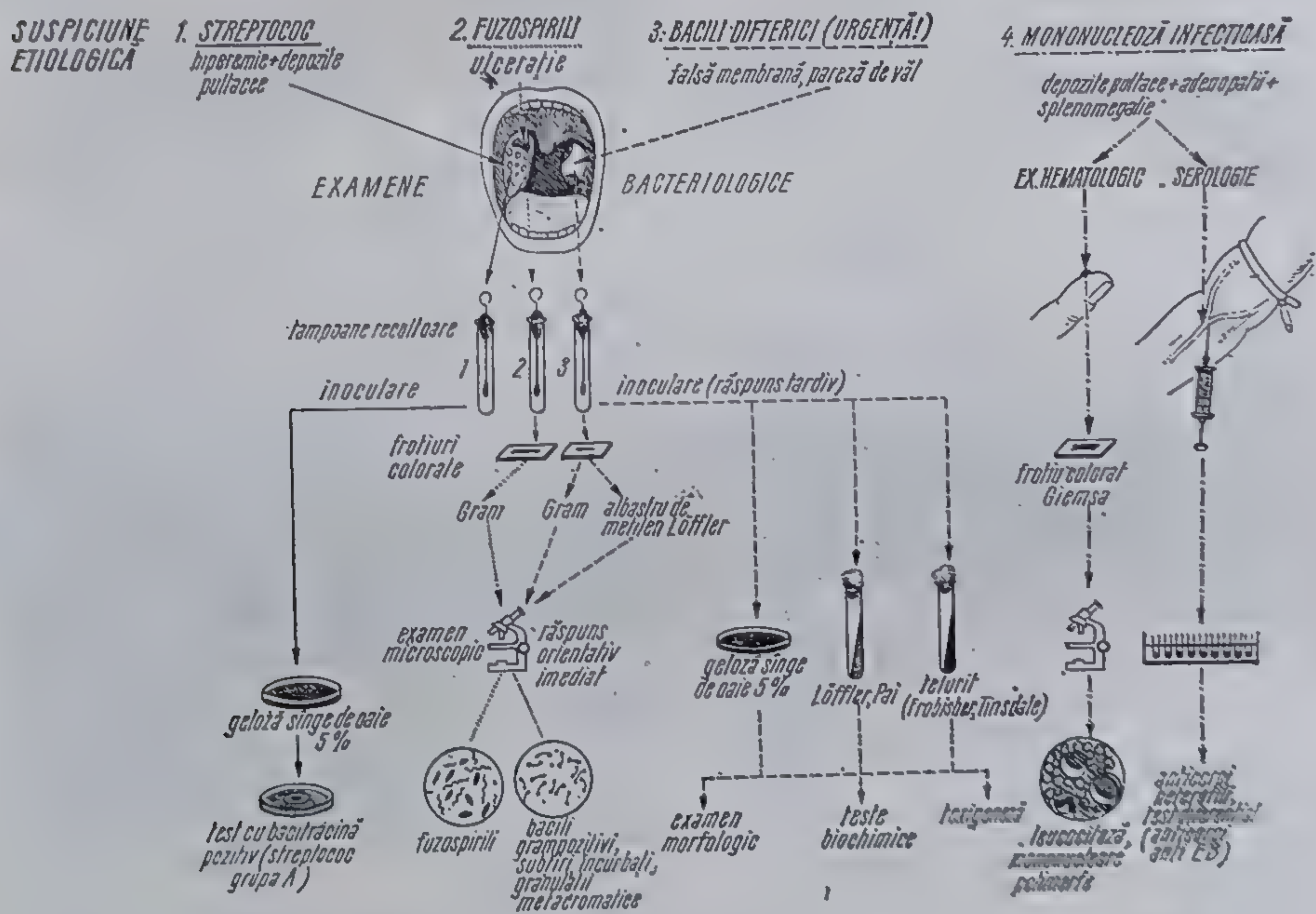


Fig. 7.2. — Diagnosticul de laborator al principalelor angine acute.

Dintr-unul din tampoane se fac mai multe frotiuri colorate cu metoda Gram (se pot depista și fuzospirili) și cu albastru de metilen alcalin Löffler, eventual și cu albastru de toluidină

Cu celălalt tampon se însămînțează 3 tipuri de medii (fig. 7.2.) Pe geloză-sînge crăso bacilii difterici și pot fi identificați și streptococii grupa A, care fie pot fi asociați cu *C. diphtheriae*,

fie pot fi ei înșiși cauza anginei. Pe medii cu ser coagulat de bou (Loeffler) sau cu ou coagulat (Pai), *C. diphtheriae* crește mai repede decât celelalte bacterii din faringe — în 12—18 ore — și prezintă o morfologie caracteristică. Pe mediile cu telurit de potasiu (Frobisher, Tinsdale, Gundel-Tietz, Clauberg), selective pentru celelalte bacterii, *C. diphtheriae* produce în 36—48 de ore colonii caracteristice, de culoare cenușiu-închis. Bacilii difterici izolați sînt supuși apoi la teste biochimice și de toxigeneză (*in vitro* sau pe animal), care furnizează rezultatele în 3 zile. În nici un caz, tratamentul nu va fi amînat pînă la obținerea tuturor acestor examene tardive.

Bolnavilor suspecti de angină difterică li se va face de urgență o leucogramă pentru a putea fi exclusă mononucleoza infecțioasă.

Terapia principală constă în administrarea de ser antidifteric purificat și concentrat. Hotărîrea în acest sens se bazează, în primul rînd, pe aspectul clinic și trebuie luată urgent, deoarece antitoxina neutralizează numai toxina difterică circulantă. Seroterapia este astfel eficientă doar în zilele 1—3 de boală, după ziua a 4-a de la debut fiind inoperantă. Dacă bolnavul suspectat este un copil, vîrstă la care boala este mai frecventă, în caz de dubiu este mai bine să se administreze serul imediat. Dacă bolnavul este un adult vaccinat, se mai poate aștepta pînă a doua zi, pentru obținerea de informații suplimentare de ordin bacteriologic. Posologia este în funcție de întinderea pseudomembranelor, de greutatea corporală, de intensitatea fenomenelor toxice și variază de la 5 000 la 20 000 U.I. Doze mai mari (40 000-100 000 U.I.) sînt în general inutile, dar se folosesc totuși în formele grave, mai ales în cele cu interesarea laringelui sau dia-

gnosticate tardiv. Administrarea antitoxinei eterologe se face cu toate precauțiile pentru evitarea accidentelor grave de hipersensibilizare.

Antibioticele au doar rol auxiliar. Ele nu au efect antitoxic, dar grăbesc dispariția *C. diphtheriae* din faringe. Eritromicina este antibioticul de elecție: 2—3 g/24 ore la adult și 50 mg/kilocorp / 24 ore la copil, timp de 7—10 zile. În locul ei se pot folosi ampicilina, penicilina G sau o cefalosporină, eventual tetraciclină sau cloramfenicol. Corticoterapia nu este indicată.

Dieta va cuprinde alimente adaptate la posibilitățile de deglutiție ale bolnavului. Repausul strict la pat este obligatoriu în cursul bolii și la începutul convalescenței. Eforturile fizice sînt interzise pe cel puțin 50—60 de zile, perioadă în care bolnavul trebuie supravegheat atent clinic și prin ECG repetate, pentru posibilitatea apariției unei miocardite, care se traduce mai ales prin tulburări de ritm, mai rar prin insuficiență cardiacă dreaptă sau stîngă. Tratamentul miocarditei difterice este dificil și controversat. Medicamentele antiaritmice și cardiotonice pot fi în acest caz nocive. În insuficiența cardiacă se restrîng sarea și lichidele și se dau, cu prudență, diuretice. Șocul cardiogen sau prin mecanism complex se poate instala brutal, fiind foarte grav. Terapia lui urmărește refacerea masei circulante prin perfuzii intravenoase și readaptarea patului vascular prin medicamente vasoactive. În caz de extindere a falselor membrane la laringe, cu asfixie, se face intubație nazo- sau orolaringiană sau, la nevoie, traheostomie.

Difteria este boală din grupa A, de izolare și declarare obligatorie.

Profilaxia se face prin vaccinarea populației receptive cu anatoxină difterică. La adulți, injectarea de ana-

toxina va fi precedată de testarea unei eventuale sensibilizări la anatoxină prin testul Moloney: 0,1 ml anatoxină fluidă purificată, diluată 1/100, injectată intradormio; se urmărește 24 de ore pentru observarea unei reacții locale. În caz de sensibilizare, anatoxina va fi injectată în cantități și concentrații progresive. Contactii (mai ales copiii) imunizați anterior vor primi un rapel, iar cei neimunizați sau cu testul Shick negativ, vor primi eritromicină timp de 7 zile, asociind eventual (cu precauțiile de rigoare) 3 000—5 000 U. anti-toxină intramuscular.

Purtătorii de *C. diphtheriae* trebuie asanați prin administrarea fie de eritromicină 25—50 mg/kilocorp/24 ore, fie cu penicilină 600 000 U.I./24 ore, pe timp de 10—14 zile, cu control după oprirea terapiei prin 3 culturi faringiene, la interval de 1—2 zile.

7.15. MONONUCLEOZA INFECȚIOASĂ

Virusul Epstein-Barr (E.B.), agentul patogen al mononucleozei infecțioase, este un herpesvirus larg răspândit la om.

De obicei, virusul produce *infecții inaparente*, imunizante față de mononucleoza infecțioasă, după care persistă îndelungat în celule, fără a se multiplica. Uneori este eliminat în cantitate mare de către purtători. În unele cazuri, se produc *reactivări ale infecției latente*, sub forma unor rinofaringite banale. Incidența persoanelor normale cu anticorpi specifici este de 40—80%.

Mai rar, virusul distruge celulele limfoide în care se multiplică și determină *mononucleoza infecțioasă*, cu apariție sporadică sau în mici focare epidemice.

Foarte rar — și în prezența unor factori favorizanți în mare parte necunoscuți — virusul E.B. transformă malign celulele, producând *limfomul Burkitt* sau *carcinomul nazofaringian*. Este posibil să aibă rol și în producerea sarcoidozei, lupusului eritematos diseminat și a bolii Hodgkin.

Mononucleoza infecțioasă este o adevărată leucemie infecțioasă autolimitată. Ea apare mai frecvent la copii și tineri neimunizați spontan față de virusul E.B. Boala este caracterizată de triada: *manifestări clinice polimorfe*, dar dominate de febră, angină și adenolinfoidită acută (adenopatie și splenomegalie), *aspect hematologic sugestiv* și *modificări serologice* paraspecifice și specifice, datorate imunoproliferării induse viral. Diagnosticul pozitiv trebuie susținut prin existența concomitentă a caracterelor clinice, hematologice și serologice.

Și *alte boli infecțioase* pot prezenta manifestări clinice și/sau hematologice asemănătoare cu cele din mononucleoza infecțioasă: toxoplasmoza dobândită a adultului, unele adenoviroze și mixoviroze, citomegalia, listerioza, infecția cu *Rickettsia sennetsu*, infecții cu micoplasme. Sindromul posttransfuzional, apărut mai ales după circulația extracorporeală, este produs de virusurile citomegalice. După 3—6 săptămâni de la transfuzii cu sânge proaspăt apar: febră, cefalee, dureri abdominale și faringiene, erupții rubeoliforme tranzitorii (accentuate de ampicilină) și, uneori, icter, purpură trombocitopenică, hemoliză, pneumonie, miocardită, pericardită, polinevrită, splenomegalie. În singele periferic apare mononucleoză absolută, cu unele elemente atipice. Boala se vindecă spontan în 3—6 săptămâni. În toate aceste cazuri, examenele serologice caracteristice pentru mononucleoza infecțioasă sînt negative.

Diagnosticul etiologic poate fi orientat corect prin investigații microbiologice, virusologice și serologice specifice pentru agenții citați. În *limfocitoza infecțioasă*, pe un fond de manifestări generale foarte discrete, în sângele periferic se găsesc 20 000—40 000 de limfocite mici/mm³.

Citeva boli neinfecțioase pot imita, clinic și hematologic, mononucleoza infecțioasă, dar nu și în ceea ce privește serologia caracteristică. Așa sînt, de exemplu, boala serului, unele reacții alergice medicamentoase (la PAS, fenilbutazonă, fenilhidantoină) ș.a.

Datorită aspectului polimorf al bolii, mononucleoza infecțioasă este des nerecunoscută și — datorită bolilor amintite cu care se aseamănă — acest diagnostic este pus frecvent în mod incorect, fiind nejustificat de criteriul serologic.

Diagnosticul clinic este prezumtiv și se pune pe apariția unei stări febrile, cu dureri la deglutiție, angină pultacee sau pseudomembranoasă, peteșii pe palatul moale și pe cel dur (în a 5-a — a 7-a zi), însoțite de adenopatii generalizate — mai accentuate cervical — și splenomegalie. Pe acest fond caracteristic se pot adăuga numeroase alte manifestări: erupții (uneori purpurice), hepatomegalie, subicter, tulburări gastrointestinale, pleurezie, tulburări cardiace, nefrită, encefalită, paralizii periferice, hemoliză, hemoragii prin trombocitopenie. O manifestare frecventă, foarte sugestivă pentru diagnostic, este apariția unei erupții după administrarea de ampicilină. Boala evoluează de obicei spre vindecare spontană în 1—3 săptămîni. Complicațiile severe sînt foarte rare: ruptură de splină, trombocitopenie gravă, anemie hemolitică, miocardită, obstrucție laringiană.

Examenul hematologic pledează pentru mononucleoză infecțioasă dacă se

pune în evidență o leucocitoză de 12 000—15 000/mm³ (foarte rar peste 30 000), cu 50—90% limfomonocite, ceea ce realizează o limfomonocitoză absolută (peste 4 000—5 000/mm³) și nu numai relativă (fapt care nu are semnificație, fiind datorat deseori scăderii cifrei absolute de polinucleare și nu creșterii celei de limfocite).

Caracteristică este prezența celulelor Downey într-o proporție de peste 20% din total. Ele sînt limfocite T modificate de infecția virală și se mai pot găsi — sub numele de „virocite” — și în alte infecții (rubeolă, hepatită virală, adenoviroze etc.). De aspect polimorf, ele pot fi clasificate în 3 tipuri:

— Tipul I are nucleul reniform, semănînd cu cel al limfocitului, dar citoplasma slab bazofilă este abundentă, cu aspect vacuolar, uneori de culoare mai închisă la periferie și cu granulații azurofile.

— Tipul II are nucleul asemănător cu cel al limfocitului, dar situat foarte excentric. Citoplasma este mai puțin bazofilă și vacuolizată și uneori are granulații azurofile.

— Tipul III, mai rar întîlnit, seamănă cu limfoblaștii avînd nucleoli (celule de iritație Türk), citoplasmă bazofilă (celule plasmocitoide) și uneori corpi Auer, caractere care pot îngreuna mult diagnosticul diferențial cu leucemia acută mieloblastică, mai ales în cazurile rare în care coexistă anemie și trombocitopenie. Diferențierea se face hematologic (hematiile și trombocitele sînt de cele mai multe ori în număr normal, măduva osoasă este doar ușor hiperplaziată mieloid și deviată la stînga) și serologic (prezența anticorpilor eterofili). Acest tablou hematologic apare de obicei din prima săptămîină de boală, uneori în a doua, și poate persista 1—3 luni, chiar după retrocodarea simptomatologiei clinice.

Diagnosticul etiologic poate fi orientat corect prin investigații microbiologice, virusologice și serologice specifice pentru agenții citați. În *limfocitoza infecțioasă*, pe un fond de manifestări generale foarte discrete, în sângele periferic se găsesc 20 000—40 000 de limfocite mici/mm³.

Cîteva boli neinfecțioase pot imita, clinic și hematologic, mononucleoza infecțioasă, dar nu și în ceea ce privește serologia caracteristică. Așa sînt, de exemplu, boala serului, unele reacții alergice medicamentoase (la PAS, fenilbutazonă, fenilhidantoină) ș.a.

Datorită aspectului polimorf al bolii, mononucleoza infecțioasă este des nerecunoscută și — datorită bolilor amintite cu care se aseamănă — acest diagnostic este pus frecvent în mod incorect, fiind nejustificat de criteriul serologic.

Diagnosticul clinic este prezumtiv și se pune pe apariția unei stări febrile, cu dureri la deglutiție, angină pultacee sau pseudomembranoasă, peteșii pe palatul moale și pe cel dur (în a 5-a — a 7-a zi), însoțite de adenopatii generalizate — mai accentuate cervical — și splenomegalie. Pe acest fond caracteristic se pot adăuga numeroase alte manifestări: erupții (uneori purpurice), hepatomegalie, subicter, tulburări gastrointestinale, pleurezie, tulburări cardiace, nefrită, encefalită, paralizii periferice, hemoliză, hemoragii prin trombocitopenie. O manifestare frecventă, foarte sugestivă pentru diagnostic, este apariția unei erupții după administrarea de ampicilină. Boala evoluează de obicei spre vindecare spontană în 1—3 săptămîni. Complicațiile severe sînt foarte rare: ruptură de splină, trombocitopenie gravă, anemie hemolitică, miocardită, obstrucție laringiană.

Examenul hematologic pledează pentru mononucleoză infecțioasă dacă se

pune în evidență o leucocitoză de 12 000—15 000/mm³ (foarte rar peste 30 000), cu 50—90% limfomonocite, ceea ce realizează o limfomonocitoză absolută (peste 4 000—5 000/mm³) și nu numai relativă (fapt care nu are semnificație, fiind datorat deseori scăderii cifrei absolute de polinucleare și nu creșterii celei de limfocite).

Caracteristică este prezența celulelor Downey într-o proporție de peste 20% din total. Ele sînt limfocite T modificate de infecția virală și se mai pot găsi — sub numele de „virocite” — și în alte infecții (rubeolă, hepatită virală, adenoviroze etc.). De aspect polimorf, ele pot fi clasificate în 3 tipuri:

— Tipul I are nucleul reniform, semănînd cu cel al limfocitului, dar citoplasma slab bazofilă este abundentă, cu aspect vacuolar, uneori de culoare mai închisă la periferie și cu granulații azurofile.

— Tipul II are nucleul asemănător cu cel al limfocitului, dar situat foarte excentric. Citoplasma este mai puțin bazofilă și vacuolizată și uneori are granulații azurofile.

— Tipul III, mai rar întîlnit, seamănă cu limfoblaștii avînd nucleoli (celule de iritație Türk), citoplasmă bazofilă (celule plasmocitoide) și uneori corpi Auer, caractere care pot îngreuna mult diagnosticul diferențial cu leucemia acută mieloblastică, mai ales în cazurile rare în care coexistă anemie și trombocitopenie. Diferențierea se face hematologic (hematiile și trombocitele sînt de cele mai multe ori în număr normal, măduva osoasă este doar ușor hiperplaziată mieloid și deviată la stînga) și serologic (prezența anticorpilor eterofili). Acest tablou hematologic apare de obicei din prima săptămîină de boală, uneori în a doua, și poate persista 1—2 luni, chiar după retrocedarea simptomatologiei clinice.

Examenenele serologice confirmă diagnosticul. Ele se fac cu antigene eterofile (hematii de berbec, cal sau bou), sau specifice (virusul E.B.).

Testul anticorpilor heterofili este cel utilizat curent.

Se începe prin efectuarea testului prezumtiv clasic, care constă în cercetarea aglutininelor antihematii de berbec (testul Paul-Bunnell, cunoscut în țara noastră sub denumirea de reacția Hăngănuțiu). Hematiile conțin un antigen care reacționează specific cu serul de mononucleoză infecțioasă. Sînt semnificative titrurile egale sau mai mari de 1/64 (pentru hematiile de berbec). Dar aceste hematii mai conțin și alte antigene străine de mononucleoza infecțioasă (antigenul Forssman și un antigen prezent și în serul de cal), care le face să poată fi aglutinate — nesemnificativ pentru mononucleoza infecțioasă — atît de serul unor per-

soane normale care conține anticorpi nespecfici Forssman, cît și de serul persoanelor care au primit cîndva ser de cal.

Testul diferențial de adsorbție (Davidsohn) se aplică la serurile cu titruri egale sau mai mari de 1/64 ale testului prezumtiv. El îndepărtează în prealabil din serul bolnavului anticorpii eterofili nespecfici, prin adsorbție pe *rinichi de cobai* (conține antigene care fixează anticorpii nespecfici de mononucleoză infecțioasă) și pe *hematii de bou* (fixează anticorpii specifici de mononucleoză infecțioasă). Dacă serul adsorbit pe rinichi de cobai continuă să aglutineze hematiile de berbec sau de cal în titruri egale sau mai mari de 1/32, înseamnă că el conține anticorpi specifici de mononucleoză infecțioasă, fapt care — alături de criteriul clinic și de cel hematologic — confirmă diagnosticul (tabelul 7.V.).

Tabelul 7.V.

Testul anticorpilor eterofili, prezumtiv și diferențial, cu hematii de berbec, în diagnosticul mononucleozei infecțioase

	Aglutinarea hematiilor de berbec		
	Testul prezumtiv (aglutinarea directă)	Testul diferențial după adsorbție prealabilă pe:	
		rinichi de cobai	hematii de bou
Mononucleoză infecțioasă	+ ($\geq 1/64$)	+ ($\geq 1/32$)	—
Persoane normale care au anticorpi Forssman nespecfici	+ (titruri mici, dar uneori $\geq 1/64$)	—	+
Persoane care au primit ser de cal	+ (titruri mici, dar uneori $\geq 1/64$)	—	—

Testul de aglutinare a hematiilor formolate de cal (pe lamă sau în tuburi) și cel de hemoliză a hematiilor de bou (titrul semnificativ este egal sau mai mare de 1/40) sînt mai sensibile și mai specifice, făcînd uneori inutil testul diferențial de adsorbție. Aceste teste se impun tot mai mult în practică.

Argumentul serologic general cel mai sigur este creșterea titrurilor, în dinamică, în cursul bolii.

Anticorpii eterofili apar din prima săptămînă de boală și ating maximul în săptămînile a 2-a — a 4-a, persistînd apoi 3—6 luni. Rar sînt prezenți în titru semnificativ numai la începutul bolii sau ating titruri semnificative doar după săptămîna a 3-a, fapt care face necesară efectuarea testelor serologice de două ori, la începutul bolii și după 10—14 zile (fig. 7.3.). La copiii mai mici de 6 ani, anticorpii eterofili

special în cazurile lipsite de anticorpi eterofili, relativ frecvente la sugari și copii. Se folosește tehnica imunofluorescenței indirecte. Găsirea unui titru de IgG specifice mai mic de 1/40 exclude diagnosticul cu multă probabilitate. Rareori, titrurile cresc doar după cîteva săptămîni de la începutul bolii. Prezența de IgM antivirul E.B., chiar în determinare unică, confirmă diagnosticul, în prezența criteriului clinic și hematologic. Titruri mici (pînă la 1/40) de IgG antivirul E.B. pot persista mulți ani. Anticorpii antivirul E.B. nu sînt identici cu anticorpii eterofili (aceștia sînt în întregime IgM), iar între titrurile lor nu există o legătură directă. De asemenea, nu există o relație între titrurile reacțiilor serologice și intensitatea manifestărilor clinice și hematologice.

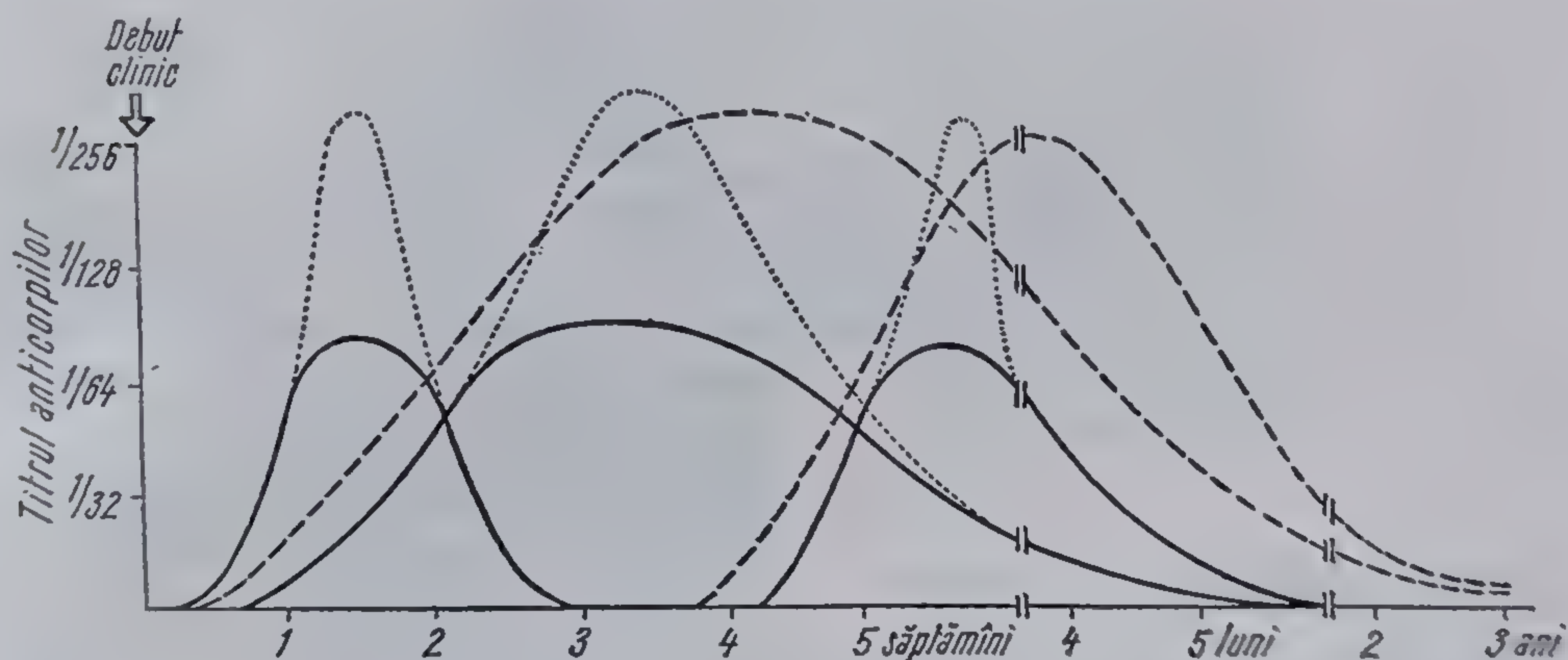


Fig. 7.3. — Posibilități ale dinamicii reacțiilor serologice în mononucleoza infecțioasă. Anticorpi heterofili neadsorbabili pe rinichi de cobai și adsorbabili pe hematii de bou: — (mai frecvent) și (mai rar); - - - anticorpi fluorescenți antivirul E.B.

lipsească deseori, fapt care îngreunează precizarea diagnosticului.

Testarea anticorpilor antivirul E.B., recent introdusă, prezintă greutăți tehnice, dar dă informații foarte utile, în

Alte reacții serologice datorate IgM pot fi fals pozitive în cursul bolii datorită creșterii importante a acestei fracțiuni: aglutinino la rece (anticorpi anti i), factorul reumatoid, teste pentru sifilis.

Deseori, sînt crescute moderat transaminazele și fosfataza alcalină. Punctia-biopsie hepatică poate depista o infiltrare accentuată cu celule limfoide a spațiilor porte și intortrabeculare. Biopsia ganglionilor limfatici poate duce la confuzie cu sarcoamele și limfoamele maligne.

Terapia este simptomatică: antipiretice, gargară cu ceai de mușețel, eventual *Faringosept* (pentru flora bacteriană asociată), comprese la gît. Antibioticele nu influențează evoluția bolii. În cazurile mai severe se poate aplica prednison 1 mg/kilocorp /24 ore, zilnic sau odată la 2 zile, pînă la atenuarea simptomatologiei severe.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- * * * — Le virus d'Epstein-Barr, *Nouv. Presse méd.*, 1976, 5, 246.
 Goetz O., Peller P. — Untersuchungen zur Wertigkeit serologische Befunde bei der Mononucleosis infectiosa, *Dtsch. med. Wschr.*, 1974, 99, 1 645.
 Iosifescu Ș. — Actualități în etiologia mononucleozei infecțioase, *Viața med. (Buc.)*, 1977, 24, 101.
 Mikskelainen J., Leikola J., Klemola E. — IgM antibodies specific for Epstein-Barr virus in infectious mononucleosis without heterophil antibodies, *Brit. med. J.*, 1974, 4, 72.
 Varet B. — La mononucléose infectieuse, *Nouv. Presse méd.*, 1973, 2, 1 591.

7.16. LARINGITELE ACUTE

Boli frecvent întîlnite, mai ales în anotimpurile reci, laringitele acute ale adulților și copiilor mari nu pun probleme deosebite de diagnostic și terapie, deoarece, de cele mai multe ori, sînt de origine virală și evoluează benign, cu sau fără un tratament simplu. La copiii mici, boala evoluează uneori foarte grav, cu obstrucție respiratorie,

care se instalează cu ușurință prin edem și exsudat, datorită dimensiunilor foarte mici ale orificiului glotic.

Obstrucția se poate produce la unul sau la mai multe niveluri ale conductului laringotraheal, avînd o etiologie preferențială pentru fiecare nivel, precum și manifestări clinice și replici terapeutice optime diferite, unele din ele de mare urgență (fig. 7.1. și tabelul 7.I.)

7.16.1. LARINGITA SUPRAGLOTICĂ ACUTĂ (EPIGLOTITA)

Epiglotita — sau supraglotita acută — este o infecție foarte gravă a epiglotei, a regiunii supraglotice și a hipofaringelui, rar întîlnită în general și aproape exclusiv la copiii de 1—6 ani. Este produsă aproape întotdeauna de *Haemophilus influenzae* tip b, care determină de obicei și o infecție sistemică cu hemoculturi pozitive. Rareori este determinată de pneumococi, streptococi sau stafilococi.

Diagnosticul clinic este sugerat de tabloul unei infecții respiratorii ușoare, care se agravează rapid, în cîteva ore, necesitînd internarea de urgență în spital. Boala începe cu dureri faringiene la deglutiție, iradiate spre urechi. Apoi, apar manifestări obstructive de tip laringită supraglotică: dispnee inspiratorie rapid progresivă, expirație șuierătoare, voce „mată“, ușor modificată, dar nu răgușită sau rugoasă — ca în laringita subglotică — și, uneori, poziție caracteristică în șezut, cu capul în extensie și mandibula propulsată. Uneori există adenită cervicală și tumefacție a gîtului. Caracteristică este durerea spontană și provocată în regiunea hioidului.

La acestea se adaugă manifestări septice generale: febră mare, stare generală gravă, prostrație, uneori șoc.

Examinarea faringelui este periculoasă, putînd determina obstrucția bruscă a laringelui și de aceea va fi practică numai în prezența mijloacelor de intubație laringiană urgentă. Faringele este hiperemic, iar apăsarea limbii permite uneori evidențierea unei epiglote roșii, mult mărită de volum, cu aspectul unei cireșe. Laringoscopia precizează cel mai bine diagnosticul. Radiografierea laterală a gîtului poate ajuta diagnosticul, nefiind periculoasă.

Bolnavul are leucocitoză importantă. Culturile din exsudatul laringian pe geloză-sînge șocolată și hemocultura permit izolarea bacilului *Haemophilus influenzae* incapsulat tip *b*, pentru care se va face antibiograma, dată fiind rezistența sa posibilă la unele antibiotice.

Diagnosticul diferențial se face cu laringotraheobronșita acută (tabelul 7. VI.), care necesită altă terapie.

de cloramfenicol. Se practică traheostomie sau intubația oro- sau nazolaringiană de urgență. Se tratează șocul și se reechilibrează hidroelectrolitic și metabolic bolnavul, ca într-o septicemie. Extubarea este posibilă de obicei după 2—4 zile. Dacă diagnosticul și tratamentul se fac precoce, prognosticul este bun. În caz contrar, indicele de mortalitate este foarte mare.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Addy M. G., Ellis P. D. M., Turk D. C. — *Haemophilus epiglottitis: nine recent cases in Oxford, Brit. med. J.*, 1972, *1*, 40.
Arndt H. J. — *Perakute Epiglottitis bei Kinder. Bericht über 50 Fälle, Dtsch. med. Wschr.*, 1971, *96*, 569.

7.16.2. LARINGOTRAHEOBRONȘITA ACUTĂ

Este o infecție acută a spațiului glotosubglotic, care cuprinde, de obicei

Tabelul 7.VI.

Diagnosticul diferențial între epiglotita acută (infecție produsă de *Haemophilus influenzae*) și laringotraheobronșita acută (infecție virală)

Aspect clinic și de laborator	Epiglotită	Laringotraheobronșită
Dureri faringiene la înghițire	+	—
Dureri în regiunea hioidiană	+	—
Voce „mată“	+	—
Voce rugoasă	—	+
Tuse lătrătoare	—	+
Expirație șuierătoare	+	—
Stridor inspirator	+	+
Stare infecțioasă severă	+	—
Leucocitoză periferică	+	—

Terapia trebuie aplicată de mare urgență și constă în antibiotice și dezobstrucție laringiană. Se administrează parenteral ampicilină, rolitetraciclina (*Solvocilin*) sau hemisuccinat

în mai mică măsură, traheea și bronhiile. La copiii mai mici de 3 ani, laringotraheobronșita constituie — datorită dimensiunilor mici ale formațiunilor anatomice respective — cea mai frecventă

cauză de obstrucție respiratorie foarte severă, care necesită un tratament de mare urgență. Boala poartă și diferite alte denumiri, mai puțin potrivite, care pot crea o oarecare confuzie: laringită obstruantă, crup viral, gripal sau nedifteric, pseudocrup. Actualmente se rezervă — de obicei — denumirea de crup pentru laringita obstruantă difterică.

În mod obișnuit, etiologia este virală: mai ales virusurile paragripale, dar și virusul respirator sincițial, cel gripal (în epidemii), rinovirusurile, adenovirusurile etc. Mult mai rar, boala este o infecție produsă primar de bacterii (hemofili, streptococi, pneumococi, stafilococi), care însă, mai frecvent, suprainfectează secundar, după câteva zile de evoluție, infecția respiratorie virală.

Diagnosticul se bazează în primul rând pe aspectul clinic, care este invariabil, indiferent de tipul de virus implicat etiologic. *Sindromul de obstrucție glotică* se instalează uneori brusc, în cursul somnului, la un copil sănătos în ziua precedentă. Mai frecvent, este precedat — cu 1—2 zile sau cel puțin câteva ore — de manifestările unei infecții respiratorii superioare banale: febră, rinoree, strănut, tuse, hiperemie faringiană. Obstrucția laringiană se exteriorizează prin disfonie, tuse lătrătoare, dispnee cu inspirație prelungită, polipnee, cornaj inspirator apoi și expirator, tiraj. Ea progresează repede, copilul devine anxios, agitat, putînd totuși sta culcat (diferențiere de supraglotită). Cianoza se instalează mai tardiv și este un semn de hipoxie avansată. Boala evoluează foarte grav spre moarte prin asfixie, în câteva ore sau în 1—2 zile. Alteori este mai benignă, cu agravări și remisiuni succesive. Cîtodeată pot surveni suprainfecții bacteriene: laringotraheobronșită purulentă,

bronhopneumonie. Obstrucția laringiană cedează total în 4—5 zile.

Diagnosticul diferențial se face cu *obstrucțiile laringiene neinfecțioase*, care sînt lipsite de manifestări infecțioase și au unele caractere anamnestice și clinice evocatoare, pe care le prezentăm în continuare.

Laringita subglotică edematoasă (crupul spastic sau alergic, laringita striduloasă) apare mai frecvent la copii de 3—5 ani, se instalează brusc, fără prodromuri, la începutul nopții, dispare spontan sau cu tratament anti-alergic și sedativ în 1/2 — 1—2 ore, dar se poate repeta cîteva nopți la rînd.

Aspirarea de corpi străini determină brusc fenomene obstructive. În zilele următoare pot apărea infecții secundare.

Spasmul laringian idiopatic, manifestare a tetaniei, apare brusc, mai ales la începutul primăverii, se poate însoți de convulsii, uneori repetîndu-se de mai multe ori pe zi.

Diagnosticul etiologic de infecție virală în laringotraheobronșita acută este sprijinit de laringoscopie, care evidențiază hiperemie, edem și secreții mucoase, fără pseudomembrane. Se fac culturi din exsudatul faringolaringian pentru evidențierea (eventuală) de bacili difterici, hemofili sau coci piogeni.

Terapia laringotraheobronșitei acute se aplică de mare urgență și vizează *repermeabilizarea respiratorie*. Ea trebuie ierarhizată în funcție de gravitate.

În *formele incipiente sau puțin grave* se adoptă o atitudine conservatoare, în care micile îngrijiri au rol foarte important. Copilul este inspectat frecvent, fără însă să fie examinat inutil, repetat, stetacustic sau faringian. Se administrează oxigen 40—50%, răcit și umidificat (cu cortul), și se sedează ușor — pentru a nu suprima tusea și a

nu masca hipoxia — cu fenobarbital, diazepam sau *Romergan*. Medicația antiinflamatoare, fenilbutazona și prednisonul, sînt deseori utilizate, deși eficiența lor este discutabilă. Antibioticele administrate parenteral sînt indicate în cazul suspectării unei etiologii bacteriene, precum și în suprainfecțiile bacteriene (ampicilină, cloramfenicol).

În *formele severe* se face dezobstruarea instrumentală care este de preferat să fie practică mai devreme decît prea tîrziu. Se preferă intubația oro- sau nazotraheală atunci cînd există posibilități tehnice, deoarece suprimarea ei se poate face simplu, în cîteva zile. Ca alternativă, se practică traheostomia — care în cazurile de urgență va fi înaltă — pe membrana cricotiroidiană, ușor și nepericulos accesibilă. Colaborarea cu specialistul ORL este esențială pe tot parcursul tratamentului.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Eden A. N., Kaufman A., Yu R. — Corticosteroids and croup. Controlled double-blind study, *J. Amer. med. Ass.*, 1967, 200, 403.
- Sussman S., Grosman M., Magofin R., Schieble J. — Dexamethasone (16 alpha-methyl, 9 alphafluoroprednisolon) in obstructive respiratory tract infections in children. A controlled study, *J. Pediat.*, 1964, 65, 1102.

7.16.3. CRUPUL DIFTERIC

Difteria laringiană, forma cea mai gravă a bolii, se produce de obicei prin extinderea secundară a falselor membrane faringiene spre laringe și doar rareori este o infecție primară laringiană. Boala apare la copiii novaccinați antidifteric.

Diagnosticul se pune cu ușurință, pe baza aspectului clinic al anginei

difterice, care este urmat de instalarea lentă, în cîteva zile, a fenomenelor obstructive de tip laringită glotosubglotică: disfonie care merge pînă la afonie, dispnee, cornaj, *stridor*, tiraj, fenomene asfixice severe.

Laringoscopia — foarte utilă, mai ales în laringita difterică primară — pune în evidență prezența falselor membrane glotice. Un aspect asemănător mai poate fi dat de unele infecții streptococice grave, care pot apărea ca o complicație a varicelei sau la copiii cu leucemie.

Examenul bacteriologic al exsudatului faringian și laringian (frotiuri și culturi) permite evidențierea bacililor difterici, dar aplicarea terapiei trebuie făcută foarte urgent, pe baza datelor clinice imediate.

Terapia se adresează *toxemiei difterice* (neutralizare prin ser antidifteric purificat și concentrat, 50 000—100 000 U., din care 1/3—1/2 în perfuzie intravenoasă) și *obstrucției laringiene* (intubație nazo- sau orolaringiană sau — în lipsa posibilităților tehnice pentru aceasta — traheostomie). Dezobstrucția laringiană trebuie făcută înainte de apariția cianozei, perioadă în care riscul de stop cardiac brusc prin excitație laringotraheală este mai mic. La acestea se adaugă eritromicină sau penicilină G, hidratare suficientă, îngrijire atentă.

7.17. BRONȘITA ACUTĂ

Bronșita acută este o boală benignă produsă — la oamenii sănătoși anterior — de diverse virusuri respiratorii, mai rar de micoplasme sau de bacterii (pneumococi, hemofili etc.). La traheostomizați și la cei intubați traheal se produc deseori bronșite acute cu bacterii de spital. Exacerbările bacte-

riene din bronhopatiile cronice obstructive sînt tratate în capitolul următor.

Diagnosticul se pune pe apariția tusei, însoțită de expectorație mucoseroasă, raluri bronșice și febră — de obicei moderată. În zilele următoare, sputa devine uneori purulentă ca urmare a suprainfecției bacteriene. Fenomenele generale cedează în câteva zile, dar tusea, cu expectorație din ce în ce mai puțină, poate persista 2—3 săptămîni.

Tratamentul este igienic și simptomatic: evitarea frigului, a fumatului, analgetice-antipiretice (acid acetilsalicilic, aminofenazonă), umidificarea aerului, eventual inhalare de vapori de apă răciți pentru fluidificarea secrețiilor bronșice, calmarea tusei cu *Codenal*. Expectorantele obișnuite au un efect minim. Bolnavii cu componentă bronhospastică vor primi și bronhodilatatoare *per os* sau sub formă de *spray* (*Asmopent*, *Berotec*). Antibioticele se administrează doar în suprainfecțiile bacteriene însoțite de o creștere importantă a expectorației purulente și a febrei (penicilină G sau V, tetraciclină, cotrimoxazol, ampicilină). Suprainfecțiile bacteriene la traheostomizați se tratează cu kanamicină sau cu gentamicină, pe cale generală și în instilații traheale (aminoglicozidele difuzează slab în secrețiile bronșice).]

7.18. BRONȘITA CRONICĂ

Bronșita cronică este o bronhopatie obstructivă cronică progresivă neinfecțioasă, cu incidență mare, favorizată de fumat, de poluarea aerului, de unele profesii, de infecții, de predispoziții genetice (deficit de α_1 — anti-tripsină) etc. Este definită clinic prin

tuse cu expectorație — în afara unei boli specifice — ce persistă mai multe zile, timp de cel puțin 3 luni pe an, pe parcursul a cel puțin 2 ani consecutivi. Boala se asociază uneori cu diferite grade de astm bronșic și, deseori, cu emfizemul pulmonar. În cursul acestei boli există o incidență crescută a infecțiilor secundare virale sau bacteriene, care produc fie exacerbari de tip acut, fie doar o purulență prelungită — continuă sau intermitentă — a sputelor. Terapia suprainfecțiilor bacteriene este importantă, dar cu efect paliativ. Probleme asemănătoare de diagnostic și terapie pun și alte bronhopneumopatii cronice, cum sînt mucoviscidoza (boala fibrochistică), agamaglobulinemia și alte defecte imunologice.

Diagnosticul suprainfecțiilor bacteriene se face prin constatarea episoadelor febrile acute sau a unei subfebre prelungite, însoțite de o creștere a dispneei, a intensității tusei și a cantității de spută eliminată, mai ales matinal, în cursul anotimpurilor reci. Sputa, care anterior era albă, mucoasă, viscoasă, își schimbă fluiditatea și devine galbenă-verzuie. Apar deseori — sau se intensifică — manifestările de bronhospasm (expirație prelungită, raluri bronșice sibilante, șuierătoare, dispnee preponderent expiratorie). Circa 50% din exacerbari (fără spută purulentă) nu sînt infecțioase, ci apar în cadrul evoluției bronhopatiei cronice de fond.

Trebuie făcută încadrarea bolii într-una din variantele: 1 — „simplă”; 2 — cu infecție acută sau cronică; 3 — cu obstrucție aeriană reversibilă (astm) sau ireversibilă (emfizem), precum și ierarhizarea ei din punctul de vedere al decompensării respiratorii.

Examenul complex al sputei ajută la precizarea rolului jucat de infecțiile bacteriene supraadăugate în ge-

neza exacerbarilor și în determinarea oportunității terapiei antibacteriene (fig. 7.4.).

Recoltarea sputei se face dimineața, luând precauții pentru evitarea amestecării ei cu secreția rinofaringiană.

Se examinează doar eșantioanele de spută care au caractere de secreție bronhopulmonară, neluându-se în considerație cele amestecate cu secreții oronazofaringiene (acestea au numeroase epitelii plate, foarte puține neutrofile și histiocyte și o floră bacteriană abundentă și polimorfă).

Examenul citologic se face pe preparate umede — între lamă și lamelă — și pe frotiuri colorate Giemsa, iar aprecierile se fac calitativ și semicantitativ. În bronșita cronică stabilizată sputa conține foarte puține polinucleare neutrofile. În cursul exacerbarilor bacteriene apar numeroase polinucleare neutrofile și epitelii bronșice, semn cert de inflamație care poate preceda cu mai multe zile manifestările clinice de suprainfecție. În perioada postinfecțioasă, care începe cam la 2 săptămâni de la începutul terapiei, numărul polinuclearelor neutrofile scade foarte mult și apar numeroase histiocyte (macrofage alveolare), vizibile pe preparatul nativ. Ele dovedesc un răspuns adecvat al organismului și pot preceda cu multe zile dispariția fenomenelor clinice de acutizare.

Examenul frotiului colorat Gram permite aprecieri foarte utile — calitative și cantitative — asupra florei bacteriene. Sputa trebuie să fie mai întâi decontaminată prin 3 spălări succesive în soluție Ringer lactozată sau în apă peptonată și, apoi, omogenizată mecanic sau chimic (N-acetilcisteină). Mai simplu, se fac frotiuri multiple din zonele cu aspectul cel mai modificat al sputei și se exami-

nează cca 20 de câmpuri microscopice care conțin celule (altele decât cele scuamoase orofaringiene), așezate într-un singur strat și cel puțin 5 pe un câmp. Aprecierea *indexului fagocitar* (proporția de neutrofile și histiocyte care conțin bacterii) și a *indexului de infecțiozitate* (proporția de epitelii bronșice și de bacterii) constituie criterii obiective de apreciere a indicației, alegerii și răspunsului la antibiotice.

Culturile din spută au o valoare mai mică și sînt greu de interpretat. Excepție face doar izolarea de *Haemophilus influenzae*, bacteria cea mai frecvent responsabilă de exacerbarile infecțioase. Pentru a avea valoare interpretativă, trebuie folosite tehnici laborioase de spălare, omogenizare cu papaină și determinări cantitative, toate efectuate pe spută proaspătă (hemofilii mor în cca 4 ore).

Antibiograma, greu de interpretat, poate fi necesară doar în cazurile care nu răspund la tratamentele cu antibiotice alese pe baze prezumtive raționale.

Terapia bronșitei cronice este complicată și are efect doar paliativ, de încetinire a evolutivității. Ea constă în asocierea potrivită a unor măsuri care vizează obiective diferite, în faze diferite de evoluție.

Tratamentul antibacterian se aplică în infecțiile acute sau cronice și profilactic. Antibioticele difuzează slab în secrețiile bronșice, realizînd concentrații mai mici decât în sânge: 10% ampicilina, 25% cefalosporinele, 40% gentamicina.

Exacerbarile bacteriene acute sînt produse mai ales de *Haemophilus influenzae* și mai rar de pneumococi. Ele lozează mucoasa bronșică, deseori ireversibil, așa încît trebuie prompt diagnosticate și tratate. Rezultate

bune se obțin cu ampicilină sau tetraciclina 1—3 g/24 ore, sau cotrimoxazol 2 g/24 ore, până la dispariția purulenței sputei.

Infecțiile cronice sînt produse mai frecvent de klebsiele, piocianici, protei, colibacili. Se încearcă același tratament de atac ca la exacerbările acute, continuînd cu un tratament de întreținere cu doze mai mici, pe o perioadă variabilă, în funcție de gravitatea infecției. În caz de eșec, se recurge la kanamicină sau gentamicină — administrate și local în instilații sau aerosoli — și, eventual, la cefalosporine.

Antibioticoterapia inhalatorie cu aerosoli este rar indicată, deoarece are o eficiență necontrolabilă și poate fi riscantă. Se folosesc de preferință nebulizatoare cu ultrasunete, care produc aerosoli omogeni. Antibioticele indicate sînt cele care nu se administrează în mod curent parenteral: neomicină sau bacitracină (cca 500 mg în 3 administrări/24 ore), polimixină B, nistatină (pentru fungi). Se mai pot utiliza și gentamicina (160 mg în 2 administrări/24 ore) și, mai rar, tetraciclina sau cloramfenicolul. Penicilinele, cefalosporinele și streptomicina sînt contraindicate, întrucît favorizează hipersensibilizarea. Ședințele de inhalare vor fi precedate de administrarea unui bronhodilatator. Soluțiile de antibiotice trebuie să aibă pH neutru.

Chimioprofilaxia prelungită cu doze mici (cca 1 g/24 ore) de tetraciclina, ampicilină sau cotrimoxazol, administrate mai ales în sezoanele reci, are o utilitate nedemonstrată și este, în general, contraindicată. Se pare că mai curînd scurtează exacerbările, decît să le scadă frecvența.

Profilaxia infecțiilor se face prin vaccinarea antigripală în cazul epi-

demiilor și prin vaccinuri antibacteriene polivalente, încă în curs de experimentare.

Secretoliticele (fluidificantele) ajută la fluidificarea sputei, scăzînd astfel unul dintre factorii favorizanți ai infecției. Drogurile clasice (iodura de potasiu, extractul de ipeca) au acțiune moderată și dezavantaje care le scad aplicabilitatea. Actualmente se folosesc acetilcisteina (*Mucosolvin*) și bromhexina (*Bisolvon*) cu rezultate mai bune. Hidratarea suficientă generală și locală (aerosoli, vapori) are efect cel puțin similar.

Bronhodilatatoarele trebuie deseori utilizate în exacerbările infecțioase, deoarece bronhospasmul îngreunează drenajul secrețiilor. Se folosesc *spray-urile* cu betastimulante (*Asmopent*, *Berotec*) și *Miofilin*, fie intravenos, fie *per os*, în soluție alcoolică (aminofilină 3 g, alcool 100 ml, apă 400 ml, din care se administrează cîte 50 ml de cîteva ori/24 ore). Corticosteroizii, pe cale generală sau locală, sub formă de *spray*, trebuie folosiți doar la mare nevoie, din cauza efectului lor proinfectios.

Kineziterapia respiratoare are rol adjuvant apreciabil: drenajul postural, controlul tusei, respirația abdominală ș.a.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- * * * — Bronchial secretions, Brit. med. J., 1975, 2, 51.
- Bürgl H. — Sputum Befunde bei chronischer Bronchitis, Dtsch. med. Wschr., 1973, 98, 673.
- Burrows B. — Chronische Bronchitis und Emphysem, Med. P r i s m a, 1971, 4.
- Corbeel L. — Méthodes de traitement de l'obstruction bronchique. Utilisation des mucolytiques, Ars Med., 1972, 27 (numéro hors série).

- Häusermann R., Gartmann J. — Die Rolle der Pseudomonasinfektes im Rahmen des chronischen Bronchitis. Therapeutische Probleme, Schweiz. med. Wschr., 1973, 103, 1553.
- * * * — Journées de pneumologie, Entre-tiens de Bichat, Paris, 4-6.X.1976, Méd. Hyg., 1975, 33, 1785.
- Lambert H. P., Stern H. — Infective factors in exacerbations of bronchitis and asthma, Brit. med. J., 1972, 3, 323.
- Medici T. C. — Die Chemotherapie der chronischen Bronchitis, Dtsch. med. Wschr., 1973, 98, 947.
- Medici T. C., Chodosh S. — Sputum cell dynamics in bacterial exacerbations of chronic bronchial disease, Arch. int. Med., 1972, 129, 597.
- Medici T. C., Chodosh S. — Qualitative und quantitative Exfoliativzytologie bei chronischer Bronchitis, Schweiz. med. Wschr., 1974, 104, 892.
- Raettig N. — Neue Ergebnisse zur lokalen Immunisierung, insbesondere zur Impfung über die oberen Luftwege, Arzneimittelforsch., 1974, 25, 678.
- Teculescu D. — Bronșita cronică, evoluția unui concept. Viața med. (Buc.), 1973, 20, 771.
- * * * — Treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis, Brit. med. J., 1973, 4, 437.
- Wipf R., Stinghe R., Perrin J. — Considérations sur l'évolution naturelle des bronchopathies obstructives chroniques et leurs traitement, Méd. et Hyg., 1975, 33, 1776.
- Wong G. A., Pierce Th., Goldstein E., Hoepflich P. D. — Penetration of antimicrobial agents into bronchial secretion, Amer. J. Med., 1975, 59, 219.

7.19. BRONȘIECTAZIA

Bronșiectazia este o dilatație segmentară sau subsegmentară ireversibilă a citorva bronhii de calibru mai mare. Dilatațiile sînt de obicei saculare și afectează mai ales segmentele bazale posterioare ale unui lob inferior sau — mai rar — ale lobului mijlociu drept. Ele sînt urmarea distrucției parțiale a pereților bronșiei prin

infecții piogene necrotice (care sînt — la rîndul lor — complicații ale unor pneumonii sau bronhopneumonii obstructive) ce favorizează o stază bronșică prelungită. Aceste condiții sînt realizate mai ales la copii (ca urmare a dimensiunilor mici ale lumenului bronșic) în pneumoniile ce complică rujeola, tusea convulsivă, gripa, aspirația de corpi străini, mucoviscidoza, agamaglobulinemia congenitală, obstrucțiile prin adenopatii tuberculoase sau consecutiv abceselor pulmonare. De obicei, leziunea bronșică, odată constituită, nu mai progresează local și nu se extinde în jur, rămînînd ani de zile asimptomatică. Manifestările clinice se datoresc numai infecțiilor bacteriene supraadăugate, acute sau cronice, produse la copil aproape exclusiv de *H. influenzae*, iar la adult de aceeași bacterie sau de un amestec de bacterii aerobe (inclusiv *Ps. aeruginosa*) și anaerobe, care pot conferi sputei un miros putrid.

Diagnosticul clinic se pune pe apariția, între 15 și 30 de ani, a unei tuse cronice, cu expectorație abundentă, tristratificată, rareori cu miros fetid, însoțită de hemoptizii repetate. Pe acest fond apar perioade de acutizare febrilă, cu pneumonii repetate, deseori în același lob, în cursul cărora tusea și expectorația cresc. Importantă și frecventă este persistența ulterioară a ralurilor umede în zona afectată. Circa 50% dintre bolnavi au hipocratism digital. Uneori boala este bine suportată numeroși ani, alteleori ea evoluează spre insuficiență pulmonară cu cord pulmonar sau se complică cu abces pulmonar, empiem, abces cerebral etc.

Examenul radiologic standard este negativ sau evidențiază umbre liniare la baze, zone atelectatice, condensări pneumonice diseminate sau cavități

inelare, uneori cu un mic nivel lichidian.

Bronhoscopia precizează localizarea bronșiectaziei și poate depista o eventuală obstrucție prin proces intrabronșic sau compresie externă.

Bronhografia, făcută de preferință cu substanță iodată rapid resorbabilă, este indicată numai dacă se pune în discuție terapia chirurgicală.

Examenul sputei (frotiuri și culturi, antibiogramă) se utilizează ca la subcapitolul „Bronșita cronică”.

Terapia este la început *conservatoare*. În primul rând se urmărește ameliorarea drenajului secrețiilor bronșice purulente printr-o igienă bronșică aplicată dimineata și cel puțin încă odată peste zi: evitarea fumurilor sau a vaporilor iritanți, drenaj postural, tuse controlată, inhalarea de aerosoli sau vaporii de apă. Asocierea de bronhodilatatoare xantice sau betastimulatoare favorizează deseori drenajul. Secretoliticele (*Mucosolvin*, *Bisolvon*) au efect puțin superior aerosolilor cu apă.

Exacerbările infecțioase se tratează prompt cu ampicilină, tetraciclină sau cotrimoxazol, în doză de 2 g/24 ore. În infecțiile cu *Ps. aeruginosa* care au rezistat la alte antibiotice, dă rezultate bune gentamicina + carbenicilină, pe cale generală și sub formă de aerosoli. În infecțiile stafilococice se administrează oxacilină sau lincosamide. În cazul sputelor fetide, metronidazolul, în doză de 2 g/24 ore, are efect sigur asupra florei anaerobe.

Tratamentul chirurgical este indicat în cazurile de eșec al terapiei conservatoare, la bolnavii care au o bronșiectazie localizată la segmente lobare rezecabile, fără afectarea importantă a funcției respiratorii și care în rest sînt sănătoși.

Foarte importantă este *profilaxia* bronșiectaziei prin tratarea corectă a infecțiilor bacteriene pulmonare cu antibiotice și combaterea corectă a stazei bronșice.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- * * * — Bronchiectasis today, Brit. med. J., 1975, 4, 604.
Petty T. L., Mitchell R. S. — Suppurative lung diseases, Med. clin. N. Amer., 1967, 51, 529.

7.20. BOALA FIBROCHISTICĂ

Boala fibrochistică (mucoviscidoza) afectează sugarii și copiii care — datorită tulburărilor digestive cu malnutriție și, mai ales, numeroaselor infecții respiratorii — ajung rareori la vîrsta adultă. Este o boală metabolică generalizată, ereditară, autosomală, transmisă recesiv, cu manifestări clinice multiple. Patogenic, se caracterizează, pe de o parte, prin producerea unui mucus anormal, care obstruează formațiunile tubulare în diverse organe, inclusiv bronhiile, iar, pe de altă parte, printr-un conținut foarte mare de electroliți în transpirație.

Diagnosticul clinic prezumtiv se pune pe antecedentele familiale, pe manifestări ocluzive neonatale, pe diaree cronică de tip pancreatic cu steatoree și malnutriție, uneori ciroză, toate asociate cu manifestări respiratorii foarte asemănătoare cu bronșiectazia saculară, dar cu mult mai multe exacerbări infecțioase.

Confirmarea se face prin găsirea unei cantități foarte mari de cloruri în transpirație, a unei deficiențe enzimice pancreatice și prin biopsie rectală.

Terapia constă în: dietă cu adaos de enzime pancreatice, profilaxie nespecifică a infecțiilor respiratorii, igienă bronșică, fluidificante ale secrețiilor bronșice administrate general și local. Exacerbările infecțioase sunt tratate cu antibiotice, ținând seama că stafilococul este deseori implicat; se utilizează monoterapia cu unul din drogurile următoare: eritromicină, cotrimoxazol, oxacilină, cloxacilină, lincomicină, gentamicină.

7.21. ABCESUL PULMONAR

Abcesul pulmonar este o infecție distructivă a parenchimului pulmonar (și a bronhiilor). Infecția poate fi produsă primar, *bronhogen*, prin aspirația de produse iritante din căile aeriene și digestive superioare (cavitate bucală, infecții dentare, conținut gastric refluat). Alteori ea apare secundar unor pneumonii grave (cu stafilococi, klebsiele) — cu obstrucție bronșică locală (corp străin, neoplasm, adenopatie, bronșiectazie) — sau consecutiv infectării unui infarct pulmonar. Mai frecvent, abcesul este produs *hematogen*, prin metastaze septicice în septicemii, endocardite bacteriene acute, tromboflebite septicice pelvine, șunturi arteriovenoase infectate. Există și abcese generate de infecții nozocomiale produse de respiratoare mecanice, umidificatoare, aparate de aerosoli contaminate.

Abcesul pulmonar primar este de obicei unic, mare și produs de o floră mixtă aerobă (stafilococi, streptococi, coliformi) și anaerobă. Abcesele hematogene sunt mai mici, deseori multiple și produse de obicei de stafilococi care determină aspectul radiologic sugestiv de bronhopneumopatie buloasă.

Diagnosticul în abcesul pulmonar primar se pune pe date clinice: boală febrilă, cu debut acut sau insidios, cu tuse și expectorație redusă la început, hemoptoică, dureri toracice, stare generală gravă. După câteva zile poate apărea o vomă abundentă, urmată de ameliorarea sindromului infecțios.

Abcesele metastatice au de obicei o simptomatologie mai puțin sugestivă, lipsită de vomă manifestă. Ele apar în cursul unui sindrom infecțios de tip septicemic (*post-abortum* sau *post-partum*, deseori) și se însoțesc de dureri toracice de tip pleural, tuse cu expectorație moderată, purulentă sau/și hemoptoică, dispnee.

Complicațiile sunt grave: empiem pleural, diseminare bronhogenă (bronhopneumonie) sau hematogenă (septicemie secundară, abces cerebral).

Examenul radiologic evidențiază la început doar una sau mai multe condensări pulmonare, la care — în zilele următoare — centrul se clarifică, apărând și niveluri lichidiene.

Hemocultura și examenele bacteriologice ale puroiului eliminat prin vomă permit stabilirea etiologiei inițiale. Ulterior, în spută apare o floră abundentă, polimorfă.

Bronhoscopia poate depista un eventual corp străin sau un neoplasm bronșic; ea permite, în unele situații, o dezobstrucție prin aspirație a bronhiei de drenaj.

Tratamentul principal este cel antibacterian sistemic, ghidat de datele etiologice prezumtive sau de certitudine.

În abcesul primar se folosește ca antibiotic de bază penicilina G (10 000 000 — 20 000 000 U.I./24 ore, preferabil în 2 perfuzii intravenoase de câte 3—4 ore), la care se asociază kanamicină (15 mg/kilocorp/24 ore)

sau gentamicină (4—5 mg/kilocorp/24 ore) și metronidazol (2 g/24 ore), în cazul fetidității sputei. Se folosește, la nevoie, și instilații locale sau aerosoli, ca în bronșitele cronice. Pneumopatia buloasă stafilococică se tratează, după antibiogramă, cu doze mari de penicilină sau oxacilină (6—8 g/24 ore), cloxacilină, lincomicină, eritromicină, asociate, eventual cu gentamicină. Este foarte important drenajul postural corect. Terapia se prelungește, — în funcție de evoluția sindromului septic general, a purulenței sputei și a imaginii radiologice — până la 4—6 săptămâni. Cavitatea poate dispărea uneori însă abia după 2—4 luni.

Terapia chirurgicală este indicată doar în cazurile rebele la tratamentul conservator și în persistența unei cavități mari, cu pereții groși.

7.22. GRIPA

Gripa este cea mai importantă infecție virală respiratorie datorită faptului că este singura care produce atât *epidemii* — la intervale de 2—3 ani, în anotimpurile reci — cât și *pandemii* — la 10—20 de ani. Cazurile grave sînt numeroase, mai ales printre copiii sub 1 an, la persoane debilitate, la vîrstnici, ca și la cei cu boli respiratorii cronice. Gravitatea este dată de obicei de suprainfecțiile bacteriene cu stafilococi, mai rar cu *H. influenzae* sau cu alte bacterii. Epidemiile întinse și grave sînt produse de virusul tip A, care are o plasticitate antigenică remarcabilă, fiecare nouă epidemie fiind produsă de o nouă variantă antigenică, față de care imunitatea obținută după infecții anterioare și vaccinurile preparate cu tulpina prece-

dentă sînt foarte slab protectoare. Tipurile B și C produc izbucniri epidemice mai restrînse sau îmbolnăviri sporadice benigne.

Nomenclatura virusurilor gripale recomandată de O.M.S. cuprinde pentru fiecare tulpină circulantă următoarele indicative: 1) tipul antigenului central ribonucleoproteinic — A, B, C —, stabil pentru fiecare tip în parte; 2) gazda de origine (porci, cai, păsări), nespecificată pentru tulpinile izolate de la om; 3) locul geografic al primei izolări; 4) numărul tulpinii; 5) anul izolării; 6) pentru virusurile A, descrierea antigenelor superficiale, care sînt instabile și prezintă variații — hemaglutinina (H) și neuraminidaza (N); pentru tipurile B și C nu există subtipuri recunoscute. Astfel, virusul gripal care a produs o mică epidemie cu cazuri grave în 1976 în S.U.A. și care este înrudit antigenic cu virusul gripei porcine din pandemia din 1918 poartă indicativul A/New Jersey/8/76 (H_{sw} 1N1).

Diagnosticul clinic al gripei este ușor de făcut în cursul epidemiilor. Pe primul plan se află începutul de obicei brusc și evoluția dominată de simptome infecțioase generale nediferențiate, discordante cu examenul obiectiv: febră ridicată, uneori bifazică și cu frisonete, cefalee și mialgii accentuate, astenie marcată, stare generală alterată. La acestea se adaugă de cele mai multe ori, dar nu întotdeauna, manifestări respiratorii, de obicei mai puțin intense decît în alte viroze respiratorii: conjunctivele sînt congestionate, bolnavul are rinoree, obstrucție nazală, strănut, faringe hiperemie și uscat, disfonie ușoară, durori retrosternale, tuse uscată sau cu expectorație mucoasă aderentă.

Foarte importantă este suspectarea gripei la primele îmbolnăviri dintr-o

epidemie, pentru a fi precizat precoc diagnosticul etiologic și a se aplica profilaxia prin vaccinare la grupele de populație cu factori crescuți de risc. Elementul de suspiciune este apariția unui număr tot mai mare de boli febrile acute, cu alterare importantă a stării generale și cu manifestări respiratorii reduse sau absente.

Complicațiile cele mai frecvente și mai grave sînt cele prin *suprainfecție bacteriană*: pneumonii, bronhopneumonii, sinuzite, otite etc. Complicațiile datorate virusului gripal însuși sînt mai rare și de obicei mai benigne: pneumonie interstițială subclinică, rareori foarte gravă (hemoragică), bronșiolită, edem pulmonar acut, laringită obstruantă. Unele complicații sînt extrem de rare: polinevrită, meningoencefalită, mielită, exacerbari în scleroza multiplă, șoc, miocardită etc.

Formele necomplicate devin afebrile în 2—3 zile, maximum o săptămînă, dar convalescența — cu astenie accentuată — este deseori mai lungă de o săptămînă.

Confirmarea suspiciunii clinice la primele cazuri se face numai prin izolarea și identificarea virusului. Deoarece într-o epidemie circulă de obicei un singur subtip de virus, cazurile următoare pot fi confirmate și fie doar serologic, fie numai pe criterii epidemiologice. În bolile febrile acute nediferențiate sau în diverse infecții respiratorii, fără confirmare virusologică, serologică sau epidemiologică, diagnosticul de gripă nu trebuie pus decît prezumtiv.

Izolarea și identificarea virusului este singura metodă precisă. Ea se face din tampoane faringiene și nazale recoltate în primele 3 zile de boală, cufundate apoi în bulion nutritiv. Tampoanele pot fi păstrate la

+4° maximum 48 ore, pînă la înocularea lor pe ouă embrionate sau pe culturi celulare. Se va încerca izolarea virusului de la cazurile mortale, din plămîn, mucoasă traheală și sînge.

Imunofluorescența directă poate evidenția rapid virusul în celulele epiteliale nazale. Amprente nazale se fac introducînd în nas, pe o adîncime de 2—3 cm, o bandă de celuloid mai gros, de cca 5×60 mm, apăsînd apoi în afară, pe cornete. Pe aceste amprente, colorate — fără fixare — cu un amestec de albastru de metilen și fucsină bazică, se pot evidenția și incluzii acidofile intracitoplasmice caracteristice pentru gripă (*citodiagnostic etiologic prezumtiv*).

Diagnosticul serologic se face pe seruri pereche, primul recoltat în primele 5 zile, iar al doilea după 10—14 zile. Semnificative sînt doar creșterile titrurilor de cel puțin 4 ori. *Reacția de fixare a complementului* este standardizată, nu depinde de variabilitatea antigenică a tulpinii actuale și nici de inhibitorii nespecifici. Efectuată cu antigen ribonucleoproteinic, comun pentru un tip cu toate variantele sale, ea indică o infecție sau o vaccinare cu tipul A sau cu tipul B. *Hemaglutinoinhibarea* (reacția Hirst) este mai sensibilă și poate indica subtipul infectant de virus, dar nu întotdeauna, deoarece uneori se înregistrează reacții anamnestică cu subtipuri care au produs infecții anterioare celei actuale. Ea se va practica atît cu antigene din tulpinile întîlnite în epidemia anterioară, cît și cu cele provenite din tulpinile actuale.

Tratamentul gripei necomplicate este simptomatic. Bolnavul va sta acasă în primele 3—4 zile, perioadă în care contagiozitatea este maximă. El va fi tratat cu acid acetilsalicilic, amino-

fenazonă sau fenilbutazonă (în cazurile cu curbură foarte accentuată). Inhalatiile de vapori de apă ușurează iritația dureroasă traheobronșică. Tusea se calmează cu *Codenal*. Vitamina C, în orice doză, nu și-a dovedit eficacitatea.

Complicațiile infecțioase se tratează cu antibiotice alese în funcție de bacteria suprainfectantă dominantă în epidemia respectivă (de obicei stafilococul, mai rar pneumococul sau *H. influenzae*): eritromicină, cotrimoxazol, penicilină G, ampicilină și, la nevoie, oxacilină sau cloxacilină. Bronșita purulentă secundară apărută la persoane sănătoase anterior se vindecă de obicei repede, fără tratament etiologic. Adaosul de *Polidin* nu prezintă avantaje deosebite în profilaxia sau în terapia infecțiilor bacteriene. Chimioterapicele antivirale, amantadina (*Viregyt*) și analogul său rimantadina, administrate în primele 24 de ore, par să scurteze boala.

Antibioticoprofilaxia infecțiilor secundare bacteriene este în general contraindicată, avînd o eficiență îndoielnică și putînd favoriza infecțiile cu bacterii rezistente la antibioticele utilizate (mai ales cu stafilococi și bacili gramnegativi). Indicațiile sînt rezervate bolnavilor cu factori foarte mari de risc.

Formele grave de gripă (formele toxice, cu șoc, pneumoniile hemoragice etc.) se tratează intensiv, atît nespecific (deșocare, terapia insuficienței respiratorii și a diverselor dezechilibre etc.), cît și cu antibiotice, profilactic și curativ.

Corticosteroizii sînt periculoși în pneumonia gripală. Ei vor fi administrați însă, cu rezultate bune, în tratamentul complicațiilor nervoase, mai ales în encefalite și mielite, unde pato-

genia recunoaște o importantă componentă imunologică.

Profilaxia cea mai eficientă se face cu vaccin preparat din tulpina circulantă în epidemia respectivă. Vaccinurile cu tulpina din epidemia precedentă conferă o protecție redusă. Cel mai utilizat este *vaccinul inactivat*, administrat parenteral. Cercetările moderne au permis obținerea de vaccinuri cu virus dezintegrat, care conțin doar hemaglutinină sau neuraminidază, precum și de vaccinuri cu virus „prospectiv”, obținut antepidemic în laborator, prin metode genetice. Există și *vaccinuri atenuate* sau inactivate, de administrare intranazală. Se vaccinează cu precădere persoanele foarte expuse la infecții (personalul sanitar, cel din transporturi, școli etc.), copiii și bătrînii.

Chimioprofilaxia infecției gripale este posibilă, mai ales pentru virusurile A₂, cu amantadină (adamantanamină), în doză de 200 mg/24 de ore, în priză unică, administrată zilnic pînă la stîngerea epidemiei (cca 5—7 săptămîni). Acest chimioterapic antiviral împiedică pătrunderea virusului gripal în celulele sănătoase, dar nu are acțiune asupra virusului aflat intracelular.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Bocîrnea C. — Rinocitodiagnosticul gripei, *Viața med. (Buc.)*, 1968, 15, 1473.
 * * * — Influenza and the nervous system, *Brit. med. J.*, 1970, 1, 248.
 Paccaud M. F. — Les virus gripaux et leurs variations antigéniques, *Schweiz. med. Wschr.*, 1973, 103, 953.
 Schild G. C. — Influenza und Influenza-Impfstoffe, *Gelb. Heft.*, 1973, 12, 49.
 * * * — Vaccinuri gripale, Institutul „Dr. I. Cantacuzino”, București, febr. 1974.

7.23. BRONȘIOLITA

Bronșiolita (bronșita capilară) este o infecție deseori gravă, care apare mai ales la sugarii mai mici de 6 luni și foarte rar la copiii mai mari de 2 ani. Boala este aproape întotdeauna de etiologie virală, fiind produsă mai ales de virusul respirator sincițial și, mai rar, de virusurile paragripale, adenovirusuri sau de coronavirusuri. Rareori este de origine micoplasmatică. Bacteriile par să aibă rol doar în infecțiile secundare, determinând pneumonii.

Virusul respirator sincițial (poate și altele) produce o reacție de hipersensibilizare locală favorizată de prezența anticorpilor materni sau produși prin infecții anterioare sau prin tentative de vaccinare. Rezultatul este obstruarea „în supapă” a bronhiolilor printr-o secreție viscoasă, cu apariția insuficienței respiratorii acute, în cadrul unui emfizem obstructiv acut generalizat.

Diagnosticul clinic este sugerat de faptul că sugarul sau copilul mic, care la început are manifestări catarale respiratorii superioare de aspect banal, subfebrilitate și stare generală bună, după un scurt interval, uneori de numai câteva ore, prezintă un *sindrom respirator obstructiv inferior* grav: polipnee foarte accentuată, expirație prelungită, șuierătoare, cu raluri fine și torace de aspect emfizematos, hipersonor. Bolnavul tușește uscat, are tiraj, este palid, apoi cianotic, agitat, tahicardic, deshidratat, intră în colaps. Aspectul clinic seamănă uneori cu astmul infantil și, mai puțin, cu laringitele obstruante. Copilul moare repede prin insuficiență respiratorie. Uneori se vindecă în cca o săptămână. Boala poate apărea în mici epidemii.

Examenul radiologic pulmonar sprijină ferm diagnosticul de bronșiolită prin evidențierea precoce a unui emfizem generalizat (plămân hiperaerat), semn foarte important. Rareori, se asociază imagini de zone atelectatice, focare pneumonice, pneumotorax. Analiza gazelor în sângele capilar arterializat definește o insuficiență respiratorie acută: pO_2 este egal sau mai mic de 50 mmHg, pCO_2 egal sau mai mare de 50 mmHg iar pH sanguin sub 7,3. Odată cu instalarea acidozei, scade conștiența.

Tratamentul, în general puțin eficient, constă în administrarea de vapori reci de apă, hidratare suficientă perorală și parenterală, oxigenoterapie cu oxigen în concentrație mai mică de 40%. Cazurile grave necesită monitorizare clinică și de laborator și, la nevoie, respirație asistată. Corticoterapia, deși utilizată, este ineficientă. Antibioticele sînt inutile, uneori chiar periculoase, favorizînd suprainfecția cu bacterii rezistente (stafilococi, piocianic, klebsiela etc.). Intubația traheală și traheostomia nu sînt indicate.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- * * * — A puzzling respiratory virus, Brit. Med. J., 1970, 1, 317.
- Donnam M.K.P.S., Gardner P. S., McQuillin J., Ferris J. A. J. — Role of respiratory viruses in childhood mortality, Brit. med. J., 1975, 1, 235.
- Simpson H., Matthen D. J., Nabel A. H., George E. L. — Acute respiratory failure in bronchiolitis and pneumonia in infancy. Modes of presentation and treatment, Brit. med. J., 1974, 2, 635.

7.24. TUSEA CONVULSIVĂ

Tusea convulsivă este o infecție foarte contagioasă a întregului tract respirator, frecventă la copii, rară la

adulți. Este produsă de cele mai multe ori de *Bordetella pertussis* și mult mai rar de *Bordetella parapertussis* și *B. bronchiseptica*. O boală foarte asemănătoare este produsă de tipurile 1, 2, 3, 5 și 12 de adenovirusuri. Tusea convulsivă este gravă la copiii mai mici de un an (care sînt foarte receptivi) datorită bronhopneumoniilor bacteriene secundare și complicațiilor nervoase. Apare sporadic, uneori în mici epidemii în colectivități, afectînd și adulții.

Diagnosticul clinic este ușor în cazurile tipice. După o incubatie de cca 2 (3) săptămîni se instalează stadiul cataral, caracterizat printr-o tuse persistentă, care durează 1—2 săptămîni. Urmează stadiul paroxistic, cu chinte caracteristice, formate din mai multe expirații explozive, după care se produce o inspirație prelungită, zgomoasă, urmată de eliminarea unei spute mucoase vîscoase și de vărsătură. Numărul chintelor de tuse poate fi de cîteva pe zi, mergînd în cazurile severe pînă la cîteva zeci. Ele împiedică alimentația și afectează starea generală. În cazurile necomplicate, faza paroxistică evoluează afebril timp de 2—6 săptămîni. La copiii care au incisivii inferiori, uneori apare o eroziune a frenului lingual. Tusea poate lipsi la copiii mai mici de 6 luni.

Cazurile fruste, atipice, sînt greu de diagnosticat, deși prezintă mare importanță epidemiologică. Ele sînt determinate mai ales de *Bordetella parapertussis* sau apar la copiii vaccinați antipertussis sau la adulții care au o imunitate slabă după o îmbolnăvire anterioară.

Boala evoluează uneori foarte grav la sugarii mai mici de 3 luni, cu apariția de pneumopatii alveolare cu sunt intrapulmonar și insuficiență respiratorie mare, cu tahicardie importantă, aritmii, șoc, insuficiență renală, hemo-

ragii conjunctivale, purpură, hemoptizii, epistaxis.

Complicațiile cele mai frecvente sînt bronhopneumoniile trenante cu pneumococi, stafilococi, *H. influenzae* sau — în cursul terapiei cu antibiotice — cu *Klebsiella-Enterobacter*, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* etc. Acestea, ca și otitele medii și mastoiditele, apar mai ales la copiii mici cu o situație igienică și alimentară deficitară. Boala favorizează infecția tuberculoasă.

Complicațiile nervoase sînt convulsiile și encefalopatia (uneori cu reacție meningiană) care poate lăsa sechele neuropsihice.

Examenul radiologic pulmonar evidențiază, în cazul unei boli necomplicate, mărirea hilurilor sau condensări hilobazale discrete, iar în complicațiile septice, bronhopneumonii cu zone atelectatice și cu remanieri succesive prelungite.

Diagnosticul specific de laborator este util doar în depistarea precoce a bolii și în formele atipice care simulează o bronșită banală. Confirmarea se face numai prin izolarea bacteriilor din specia *Bordetella*, posibilă mai ales în primele 2 (4) săptămîni de boală (fig. 7.5.). Se recoltează exsudat nazofaringian cu tamponul și se însămînțează pe plăci cu mediu proaspăt Bordet-Gengou, fără și cu adaos de penicilină (pentru inhibarea florei asociate). Recoltarea directă prin tușire în direcția plăcii deschise nu mai este folosită. Bacteriile din specia *Bordetella* pot fi evidențiate direct în produsul patologic prin imunofluorescență care furnizează însă 10—20% rezultate fals pozitive. Nu există purtători asimptomatici de *B. pertussis*.

Diagnosticul serologic are valoare redusă. În cursul bolii, aglutininele specifice ating titruri mici, mult mai mari după vaccinare. Titrurile sub

1/20 la adulți indică de obicei receptivitate la infecție.

Investigațiile nespecifice de laborator sprijină diagnosticul prin evidențierea unei leucocitoze foarte mari (chiar peste 100 000/mm³), cu prepon-

crețiilor faringotraheale, eventual bronhoscopie și chiar respirație asistată.

Antibioticele au efect redus asupra duratei și gravității bolii și numai dacă sînt aplicate în faza catarală. Ele sterilizează însă deseori bolnavul de agen-

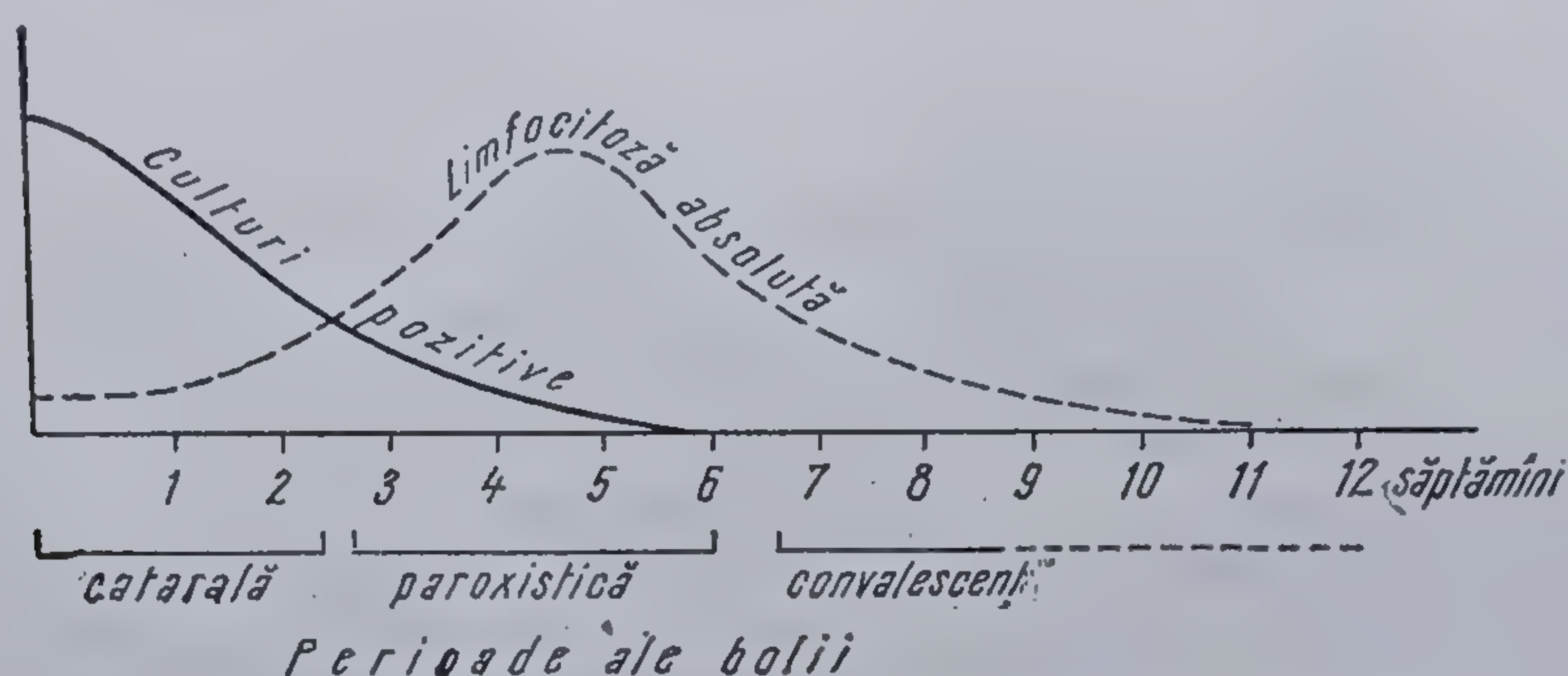


Fig. 7.5. — Diagnosticul de laborator al tusei convulsive.

derență de 70—90% limfocite, tablou prezent și în tusea convulsivă adenovirală. Maximul limfocitozei se situează în septenarul 4—5. În formele foarte severe ale sugarului, limfocitoza este înlocuită de polinucleoză foarte mare, trombocitele cresc foarte mult în număr (pînă la 800 000/mm³), natriul sanguin scade sub 130 mEq/l. În encefalopatii, L.C.R. poate prezenta o creștere a proteinelor și a celulelor nucleate.

Tratamentul principal constă în hrănire și hidratare corectă — la nevoie parenterală. Medicația patogenică, mai mult simptomatică, are o eficiență limitată. Ea constă în diminuarea excitabilității centrului tusei prin bromuri, clordelazină (2 mg/kilocorp/24 ore), Romergan, barbiturice, sedative ale tusei. Aceste medicamente nu vor fi administrate la bolnavii cu manifestări de insuficiență respiratorie pe care o pot agrava. În caz de atelectazie sau de obstrucție accentuată cu secreții se aplică oxigenoterapie, aspirația se-

ții patogeni specifici, făcîndu-l necontagios. Se folosesc: ampicilină (100 mg/kilocorp/24 ore), eritromicină (50 mg/kilocorp/24 ore), tetraciclină (75 mg/kilocorp/24 ore), cloramfenicol (50 mg/kilocorp/24 ore), cu rezultate aproximativ egale. Antibioticele trebuie administrate uneori parenteral, din cauza vărsăturilor. Durata terapiei nu va fi mai mare de 6—8 zile, pentru a nu favoriza infecțiile supraadăugate cu bacterii rezistente.

Complicațiile infecțioase secundare respiratorii pot fi prevenite printr-o igienă adecvată, prin izolarea copilului la domiciliu. În saloanele cu mai mulți bolnavi se produc deseori bronhopneumonii prelungite, recidivante, prin infecție nozocomială încrucișată. Tratamentul acestei complicații se face obligatoriu cu antibiotice selectate în funcție de etiologia prezumtivă, care deseori se poate schimba în cursul bolii, necesitînd reajustarea terapiei. De obicei se folosește asocierea unei betalactamine (oxacilină, cloxacilină)

cu un aminoglicozid (kanamicină, gentamicină).

Imunoterapia pare a fi inutilă. Unii recomandă totuși imunoglobuline umane specifice la bolnavii mai mici de 2 ani (de 3 ori câte 2 ml, la 48 de ore interval).

Profilaxia se face prin declararea bolnavilor numeric, lunar (grupa B), izolarea lor la domiciliu fiind de 4 săptămîni și a contactilor timp de 2 săptămîni.

Profilaxia contactilor cu factori mari de risc (mai ales sugari) poate fi realizată, mai ales în prima jumătate a incubatiei, cu antibioticele menționate sau cu imunoglobuline umane specifice (2 ml imediat după contact, cu repetare după o săptămîină). Vaccinarea după contact nu conferă protecție.

Vaccinarea sistematică a tuturor copiilor mici conferă o protecție bună, cu scăderea numărului de îmbolnăviri și a formelor grave. Se face, începînd din luna a 3-a de vîrstă, cu 3 injecții distanțate la cîte 3 luni, apoi rapel la un an și la 6 ani. Se folosesc de obicei vaccinuri asociate (difteric-pertussis-tetanic). Vaccinul poate produce unele reacții adverse (convulsii, leziuni cerebrale etc.).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Kurt T. L., Yeager A. S., Guenette S., Dunlop S. — Spread of pertussis by hospital staff, *J. Amer. med. Ass.*, 1972, 221, 264.

Linemann C. C. jr., Partin J. C., Perlstein P. H., Englender G. J. — Pertussis: persistent problems, *J. Pediatr.*, 1974, 85, 589.

* * * — Whooping-cough vaccine. Statement by Joint Committee on vaccination and immunization of the Central health services council and the Scottish health service planning council, *Brit. med. J.*, 1975, 3, 687.

Wipft P., Le Jeune S. A. — La coqueluche. Isolement d'une forme gravissime, *Nouv. Presse méd.*, 1975, 4, 887.

7.25. PNEUMONIILE

Pneumoniile sînt boli infecțioase foarte frecvente care produc încă o mortalitate mare, mai ales printre copiii mici, printre bătrîni și la persoane cu alte boli bronhopulmonare cronice neinfecțioase. Ele constau în producerea unei inflamații a țesutului pulmonar și a celor vecine, cu manifestări clinice variate — de la formele subclinice decelabile doar radiologic, pînă la formele cu condensare pulmonară manifestă — ușor de depistat stetc-acustic.

Etiologia pneumoniilor este extrem de variată — aproape orice agent infecțios putînd produce pneumonie — dar imensa majoritate a cazurilor este determinată de bacterii (mai ales pneumococi), micoplasme și virusuri.

Clasificarea pneumoniilor se poate face după criterii unice sau combinate, variate: epidemiologice, clinice, radiologice, etiologice, patogenice, histologice. Singura clasificare care are valoare practică este însă cea etiologică, ea permițînd în cea mai mare măsură adoptarea atitudinii terapeutice și profilactice optime. *Diagnosticul etiologic* de certitudine este însă rareori posibil și, de aceea, în practică se folosesc o serie de metode combinate — clinice, paraclinice și de laborator clinic —, care permit de cele mai multe ori stabilirea unui *diagnostic etiologic prezumtiv*, foarte util în orientarea rațională a terapiei.

Prima etapă este *diagnosticul de boală* (de pneumonie), care se face deseori pe baza sindromului infecțios general și pulmonar; foarte frecvent, în pneumoniile nebacteriene, diagnosticul de boală poate fi pus numai radiologic.

Tabelul 7.VII.

„Pneumoniile“ neinfecțioase

Patogenie	Etiologie	Boală	Elemente de diagnostic
Alergică, imuno- logică	<i>Expunere repetată la:</i> furaje mucegăite, de- jecții de păsări, orz încolțit, malt, făină, brinzeturi mucegă- ite, rumegușuri de lemn (arțar etc.), de- tergenți cu enzime etc.	<i>Alveolitele alergice extrinsece</i> Plămînul agricultori- lor Plămînul crescăto- rilor de păsări Plămînul lucrători- lor cu malt Plămînul lucrători- lor cu făină Plămînul lucrători- lor cu brinzeturi Plămînul lucrători- lor forestieri Plămînul gospodine- lor	— Caracter profesional — Debut brusc la 5—6 ore după expunere: tuse, dispnee, febră, eventual eozinofilie — Radiologic: opacități miliare, nodulare sau interstițiale difuze — Laborator în faza a- cută: leucocitoză + eozinofilie, V.S.H. cres- cută — Vindecare în 24—48 de ore — Repetarea manifes- tărilor la reexpunere — Rămînerea în mediu duce la cronicizare: fi- broză pulmonară pro- gresivă (plămîn „în fa- gure“) cu insuficiență respiratorie cronică — Biopsie pulmonară transbronșică sau prin toracotomie: granu- loame
	<i>Expunere prelungită la:</i> — Nitrofurantoin, Ci- tosulfan, Metotrexat, Nefrix etc. — Fumuri metalice (Sb, As, Cd etc.) — Siliciu — Azbest — Beriliu	<i>Alveolitele fibrozante</i> „Pneumoniile“ medi- camentoase Febra fumurilor me- talice Silicoza Azbestoza Berilioza	— Tratamente medica- mentoase prelungite, repetate — Expuneri profesionale la prafuri anorganice — Debut uneori febril, mai frecvent evoluție afebrilă, insidioasă, cu dispnee progresivă — Dispar deseori la în- treruperea precoce a expunerii, alteori se cro- nicizează, ajungînd la insuficiență respira- torie severă — Radiologic: la început infiltrate interstițiale difuze sau aspect mi- liar, apoi fibroză di- fuză intensă, cu aspect de fagure — Biopsie pulmonară: alveolită descuama- tivă sau murală

(Continuare) Tabelul 7.VII.

Patogenie	Etiologie	Boală	Elemente de diagnostic
Alergică, imunologică	— Alergeno diverse (parazitaro, vegetale, medicamentoase)	Sindromul Löffler	— Simptomatologie discretă (subfebră, dispnee, tuse), uneori recidivantă — Radiologic: opacitate lobulară și interstițială, uneori recidivantă — Eozinofilie sanguină mare (pînă la 80%)
	— Transfuzii multiple de sînge	Pneumonia cu leucoaglutinine	— Febră + pneumonie interstițială + leucoaglutinine serice în titru mare
Toxică	— Bioxid de azot — Alte gaze toxice — Acizi	Boala lucrătorilor din silozuri Pneumopatiile gazatilor Pneumoniile de aspirație	— Determinată de intrarea în silozuri de grîne, în primele ore-zile de la umplerea lor, sau de aspirarea de gaze toxice — Edem pulmonar acut, uneori sever — Ulterior, bronșiolită obliterantă fibroasă, cu numeroase opacități nodulare, palide
Agenți fizici	— Raze ionizante — Uleiuri (picături nazale) aspirate	Pneumonia de iradiere Pneumonia lipoidică	— Fibroză pulmonară — Simptome respiratorii minime, infiltrate bazale uni/bilaterale
Metabolică	— Insuficiența renală cronică	Uremia	— Stare generală alterată, grețuri, vărsături, sughiț, poliurie/oligurie, hemoragii, agitație, insuficiență cardiacă, anemie, azotemie — Radiologic: opacități edematoase hilare „în fluture“
Obstrucție bronșică	— Secreții bronșice viscoase	Atelectazia postoperatorie (mai ales pe abdomenul superior) Bronhopneumopatia cronică obstructivă	— Debut variabil cu mărirea atelectaziei: insidios sau acut (în primele 48 de ore după operație), cu febră, dispnee, tuse cu expectorație viscoasă, cianoză, tahicardie, agitație

(Continuare) Tabelul 7.VII.

Patogenie	Etiologie	Boală	Elemente de diagnostic
Obstrucție bronșică	<ul style="list-style-type: none"> — Tumori intrinsece/extrinsece — Adenopatii — Corpi străini 	Tumori maligne/benigne Tuberculoză Aspirarea de corpi străini	<ul style="list-style-type: none"> — Radiologic: opacități liniare bazale, transparență scăzută, sau opacități segmentare/lobare, tracțiunea mediastinului, micșorarea spațiilor intercostale, ascensionarea hemidiafragmului
Circulatorie	— Obstrucția vaselor pulmonare	Infarctul pulmonar	<ul style="list-style-type: none"> — Prezența unei boli tromboembolizante: tromboflebită periferică/pelvină, infarct miocardic, fibrilație atrială, insuficiență cardiacă congestivă, poliglobulie, stare postoperatorie etc. — Debut ca de pneumonie bacteriană (durere toracică, dispnee, febră, tuse hemoptoică, leucocitoză, V.S.H. crescută), sau debut insidios — Radiologic: opacități triunghiulare cu baza la pleură, care apar la 12—36 de ore după infarctizare — ECG: aspect de cord pulmonar acut
	— Stază pulmonară	Edemul pulmonar acut/cronic (bilateral sau unilateral)	<ul style="list-style-type: none"> — Prezența semnelor de insuficiență cardiacă — Debut uneori febril, raluri umede, uneori spută hemoptoică — Radiologic: opacități difuze sau nodulare (confuzie cu bronhopneumonia), cardiomegalie
Neoplazică	Necunoscută	Tumori pulmonare maligne, primare sau metastatice Tumori pulmonare benigne Chisturile pulmonare	<ul style="list-style-type: none"> — Debut insidios: respirator (tuse iritativă, uneori hemoptoică, dureri toracice antero-superioare iradiate superior) și general (slăbire)

(Continuare) Tabelul 7.VII.

Patogeno	Etiologie \	Boală	Elemente de diagnostic
Nesplazică			<ul style="list-style-type: none"> — Existența unei tumori maligne în altă regiune — Opacitate pulmonară unică sau multiplă, nodulară, miliară, difuză, persistentă, atelectazii — Examenul citologic al sputei, biopsia ganglionului prescalenic (Daniels) — semnificative
Boli de sistem	Necunoscută	Bolile de țesut conjunctiv Poliartrita reumatoidă Bolile autoimune Arterita necrotică Leucemiile cronice Limfoamele maligne	<ul style="list-style-type: none"> — Boală de fond cu manifestări polimorfe: febră, alterarea stării generale, artralгии, determinări ganglionare, renale, nervoase, cutanate etc. — Determinări pulmonare de obicei tardive, cu manifestări respiratorii clinice reduse, descoperite radiologic: aspect polimorf, atipic, disproporționat cu clinica, recidivant, trenant — Examine histologice, imunologice, hematologice revelatoare
Granulomatoze neinfecțioase	Necunoscută	Sarcoidoza Granulomatoza Wegener Granuloamele eozinofile	<ul style="list-style-type: none"> — Boală de fond cronică cu febră variabilă, afectarea stării generale, determinări multiple, (ganglionare, cutanate, hepatice, splenice, oculare, renale etc.) — Manifestări clinice respiratorii reduse — Radiologic: adenopatii mediastinale, opacități nodulare, reticulare, în focar sau difuze — Examenul histologic pune diagnosticul
Necunoscută	Necunoscută	Sindrom Hamman-Rich	<ul style="list-style-type: none"> — Fibroză pulmonară difuză progresivă cu insuficiență respiratorie

(Continuare) Tabelul 7.VII

Patogenie	Etiologie	Boală	Elemente de diagnostic
Necunoscută		Boala fibrochistică Proteinoza alveolară	— Sugari: bronșită cronică, emfizem, pneumonii repetate, tulburări digestive, electroliți crescuți în transpirație, biopsie rectală; boală ereditară — Dispnee progresivă, cianoză, policitemie, plămân opacifiat difuz („sticlă mată”), lactacidodehidrogenază crescută, biopsie pulmonară
Mixtă	Neinfecțioasă + infecțioasă (suprainfecții)	Toate pneumopatiile cu evoluție prelungită, cu obstrucție bronșică, cu afectare generală a organismului, cu deprimare imunologică specifică și nespecifică	— Boală de fond pulmonară sau sistemică cu determinări pulmonare — Exacerbari de tip infecțios cu manifestări generale și respiratorii — Semne de laborator de infecție bacteriană (examenul sputei, leucocitoză etc.) — Radiologic: amplificarea/remanierea imaginii anterioare, apariția de condensări noi, reacții pleurale, abcese, pneumotorax

A doua etapă a diagnosticului este *excluderea „pneumoniilor” neinfecțioase*, rar întâlnite în practică, dar de etiopatogenie foarte variată (tabelul 7.VII.). Aceste boli au de cele mai multe ori suficiente caractere care să permită excluderea etiologiei infecțioase, cu excepția celor cu evoluție prelungită, care deseori se infectează secundar cu floră orofaringiană sau de spital, conferind bolii un aspect mixt neinfecțios-infecțios, cu preponderența uneia dintre componente. Condensările neinfecțioase recunosc deseori anamnestice factorul provocator (fizic,

chimic, alergic, circulator, tumoral etc.) și au început lent, insidios, imaginea radiologică fiind deseori prima care permite depistarea. Excepție fac alveolitele alergice extrinsece („boala agricultorilor”), „boala silozurilor” (intoxicație cu oxid de azot), atelectaziile postoperatorii, care debutează deseori acut, cu manifestări respiratorii accentuate. Evoluția clinică a condensărilor pulmonare neinfecțioase este de cele mai multe ori afebrilă, cu simptome și semne respiratorii reduse sau absente, cu durată mare. Examenelor clinice, pa-

raclinice și de laborator permit — de cele mai multe ori destul de repede — excluderea etiopatogeniei infecțioase primare.

A treia etapă, cea mai importantă în practică, este diferențierea pneumoniilor bacteriene (care de obicei necesită tratament antibacterian) de cele

nebacteriene, de etiologie virală, în care antibioticele sînt inutile și uneori chiar periculoase. Această diferențiere trebuie făcută rapid, de cele mai multe ori prezumtiv, pe criterii nespecifice, mai rar și numai tardiv fiind posibilă depistarea precisă a agentului etiologic (tabelul 7.VIII.).

Tabelul 7.VIII.

Diagnosticul diferențial al pneumoniilor infecțioase acute bacteriene de cele nebacteriene

Criterii		Pneumonii bacteriene	Pneumonii nebacteriene (virale, micoplasmatică, rickettsiene, fungice)
Clinice	Debut	Brusc	Progresiv
	Frisoane	Deseori	Rareori
	Febră	Mare	Moderată
	Alterarea stării generale	Moderată/accentuată	Mică/moderată
	Dureri toracice	Deseori	Rareori
	Catar superior (rino-ree, faringită)	Absent	Deseori
	Tuse	Accentuată	Discretă/absentă
	Spută	Abundentă, purulentă, hemoptoică	Absentă/puțină, mucoasă
	Condensare pulmonară stetacustică	Prezentă	Absentă
Epidemiologice	Sezonul	Toate, mai frecvente cele reci	Mai frecvent cele reci
	Coincidența cu alte cazuri	Sporadice	Deseori în epidemii de rinite, faringite, bronșite, boli febrile acute nediferențiate
Radiologice	Tipul condensării	Opacitate de tip alveolar, segmentar/lobar	Opacitate de tip interstițial
	Participare pleurală	Relativ frecventă	Relativ frecventă, foarte discretă de obicei
Laborator clinic	Leucogramă	Leucocitoză, polinucleoză	Puțin/deloc modificată
	V.S.II.	Moderat/mult crescută	Puțin/mult crescută
	Spută: frotiu, examen în preparat umed	Polinucleare numeroase (lipsesc în leucopeniile severe), macrofage numeroase, floră bacteriană abundentă, monomorfă, parțial fagocitată	Celule foarte puține, floră bacteriană absentă/săracă, polimorfă, nefagocitată
	Lichid pleural: frotiu din sediment, culturi	Polinucleare, bacteria etiologică	Mononucleare, culturi negative
	Hemocultură	Uneori pozitivă	Negativă

Examenul clinic complet este foarte important și cel mai accesibil. Debutul brusc, cu manifestări infecțioase generale și respiratorii intense — subiective și obiective —, pledează puternic pentru etiologia bacteriană. De foarte mare însemnătate este și stabilirea, prin metode complexe, a *terenului* pe care apare pneumonia, fie normal anterior, fie cu o boală oarecare de fond. Se cunosc astfel etiologii preferențiale, net preponderente. Agenții etiologici principali ai pneumoniilor primare apărute la persoane anterior sănătoase sînt pneumococii, virusurile și micoplasmele. Pneumoniile secundare apărute la bolnavi operați, imunodeprimați (deeseori cu manifestări clinice minime sau atipice), cu tratamente anterioare prelungite (antibiotice etc.), cu bronhopneumopatii cronice etc., sînt produse mai frecvent de bacili gramnegativi, stafilococi, uneori de fungi, de *Pneumocystis carinii*. Bronhopneumoniile metastatice din cursul septicemiilor sînt produse cel mai adesea de stafilococ, mai rar de bacili gramnegativi sau anaerobi.

Puncția pleurală permite depistarea revărsatelor pleurale și — în cazul purulenței lor — precizarea etiologiei bacteriene.

Ancheta epidemiologică poate ajuta, în diferite situații speciale, la stabilirea prezumtivă a etiologiei pneumoniilor. În marile epidemii de gripă domină de obicei o singură bacterie de suprainfecție, fie stafilococul, fie *H. influenzae*. Există unele epidemii restrînse de alte viroze respiratorii sau de infecții cu micoplasme în care marea majoritate a pneumoniilor au atunci această etiologie. În infecțiile respiratorii nozocomiale (prin umidificatoare de oxigen, nebulizatoare, respiratoare mecanice contaminate, la traheostomizați, la operați, la imunodeprimați

etc.), în focarele de tuberculoză, în pneumoniile parazitare tropicale (paragonimiaza), în pneumoniile profesionale (cărbunoase, febra Q), în pestă ș.a. criteriile epidemiologice pot orienta diagnosticul etiologic.

Explorarea paraclinică principală este *examenul radiologic pulmonar*, deseori singurul care permite confirmarea suspiciunii de pneumonie nebacteriană, lipsită de semne stetacustice revelatoare. El mai permite, de multe ori, definirea caracterului *alveolar* — deci foarte probabil bacterian — al pneumoniei: opacități intense, cu contur relativ net delimitat, cu configurație lobulară, segmentară sau lobară. De asemenea, definește caracterul *interstițial*, propriu celor mai multe pneumonii nebacteriene, sub forma unor opacități mai slabe, difuz conturate, cu aspect liniar hilobazal (virusuri, micoplasme), focare cu aspect de „geam mat” (caracteristice mai ales pentru febra Q), întărire difuză a tramei (stadiu premergător miliariei tuberculoase). Deseori imaginea radiologică are caracter *mixt, alveolointerstițial*, așa cum se întîlnește în pneumoniile virale sau micoplasmatice, cu componentă bacteriană secundară. Examenul radiologic este singurul care depistează leziunile miliare, adenopatiile hilare sau mediastinale, revărsatele pleurale mici sau închistate, atelectaziile, chisturile și tumorile pulmonare, caracterul abcedat sau bulos al unor condensări, starea diafragmului și a pericardului, participarea bronșică etc.

Repetarea examenului radiologic pulmonar la interval de 5—6 zile este o metodă foarte importantă, care, prin *dinamica* rapidă sau lentă a evoluției leziunilor depistate, orientează foarte mult diagnosticul prezumtiv etiologic. Pneumoniile acute primare regresează de obicei rapid, uneori cu o persistență

mai îndelungată în convalescență, a unor infiltrate interstițiale sau a unor participări pleurale. În tuberculoza miliară, aspectul caracteristic apare deseori mai tardiv. Bronhopnemoniile secundare din tusea convulsivă, rujeolă, la traheostomizați, la imunodeprimați, din cursul pneumopatiilor cronice prezintă deseori timp îndelungat remanieri cu regresarea unor focare și apariția altora noi, uneori cu asociere de abcedare, atelectazie, reacție pleurală, pneumotorax. Persistența foarte prelungită, lent progresivă, a unor opacități orientează diagnosticul spre o etiologie neinfecțioasă (boli de sistem, neoplasme, bronhopatii cronice etc.), eventual cu suprainfecție bacteriană intermitentă.

Bronhoscopia, preferabil efectuată cu fibroscopul, este indicată în toate pneumopatiile trenante, ea permițând investigații macroscopice, bacteriologice, citologice și histologice de foarte mare utilitate. Periajul bronșic mărește valoarea diagnosticului citologic.

Biopsia pulmonară prin toracotomie sau — mai dificilă și mai riscantă — prin puncție transtoracală directă sau transbronșică este indicată mai ales în suspiciunile de neoplasm, dar și în pneumoniile cronice (alveolite fibrozante, sarcoidoză, pneumonia cu *Pneumocystis carinii* etc.).

Explorările nespecifice de laborator ajută foarte mult orientarea diagnosticului etiologic. Leucocitoza (peste 10 000—11 000/mm³), cu polinucleoză și V.S.H. mult crescută indică, de cele mai multe ori, etiologia bacteriană. Aceste semne pot fi însă, pe de o parte, prezente și în unele pneumonii nobacteriene iar, pe de altă parte, pot fi nesemnificativ modificate în unele pneumonii bacteriene (de exemplu, la imunodeprimați).

Examenul complex al sputei (fig. 7.4.) este obligatoriu în orice pneumonie. Este bine ca frotiurile să fie examinate microscopic chiar de către clinician, „țintit” și nu în serie la laboratorul central. Examenul este ușor de efectuat, se citește rapid, dar interpretarea este delicată și trebuie făcută întotdeauna prin coroborare cu datele clinice, epidemiologice și radiologice.

Sputa este un produs neomogen, des plurimicrobian, în care intră componente din diferite zone pulmonare, din arborele traheobronșic și din cavitatea bucofaringiană și nazală.

Recoltarea sputei se face cu grijă, pentru a se evita, pe cât posibil, amestecul cu secrețiile din faringe. Este bine ca bolnavul să-și sufle nasul și să-și clătească faringele înainte de a expectora, iar sputa să fie recoltată într-o placă Petri. La bolnavii care nu tușesc, pe lângă aspirația nazotraheală, mai simplu de efectuat, se poate încerca aspirația transtraheală, care se face după o pregătire cu 0,1 mg atropină subcutanat și cu sedare ușoară. Bolnavul stă culcat, cu capul flectat posterior. Se puncționează ligamentul cricotirodian cu un ac gros, prin care se introduce un cateter venos steril de 1 mm diametru, pe o adâncime de 10—15 cm, după care acul se scoate repede. Se introduce pe cateter 1—4 ml de soluție clorurosodică izotonică și se aspiră apoi puternic cu o seringă. Puncția este contraindicată la bolnavii cu defecte de coagulare (se fac în prealabil testele de coagulare), la cei cu tuse iritativă neproductivă sau cu tiroida mărită.

Examenul macroscopic al sputei permite aprecierea caracterului purulent, uneori hemoptoic, din pneumoniile bacteriene. Purulența poate fi rareori produsă în astm, de o cantitate foarte mare de eozinofile. Mirosul fetid indică prezența anaerobilor.

Alegerea fragmentului de spută care va fi examinat se face cu atenție, dintr-un mic dop sau bandă de substanță mai opacă care provin, de obicei, din profunzimea arborelui bronșic sau din alveole.

Se începe cu *examenul preparatului umed* din sputa nativă, necolorată. Pentru aceasta, se recoltează cu o ansă (sau cu o scobitoare) un fragment foarte mic (o jumătate de bob de orez) care se pune pe o lamă microscopică și se acoperă cu o lamelă, astfel încât să se realizeze un strat subțire. Se examinează la început cu obiectivul $\times 10-20$, apoi eventual și cu cel cu imersie. Prezența *macrofagelor alveolare* este caracteristică pentru sputa alveolară. Ele se recunosc ușor: celule mult mai mari decât granulocitele ($20-40\ \mu\text{m}$), de culoare mai închisă, cu numeroase particule inegale fagocitate, care maschează nucleul situat excentric. Prezența în macrofage a unor picături mari de grăsime permite diagnosticul rapid al pneumoniei lipoidice.

Se apreciază prezența și cantitatea relativă a *polinuclearelor neutrofile* ($7-9\ \mu\text{m}$, nucleu polisegmentat, granulații fine cu mișcări browniene), semn de infecție bacteriană, precum și a *epiteliilor bronșice* (celule alungite, uneori cu cili vizibili cu obiectivul cu imersie, nucleu ovalar, izolate sau în cuiburi), prezente în viroze (cu citoplasma degenerată), astm bronșic și, mai puțin, în bronșitele cronice. Prezența de *epitelii scuamoase* plate — ovale sau poligonale —, uneori cu bacterii alipite pe ele, indică amestecul sputei cu secreții supralaringiene. *Eozinofilele* ($7-9\ \mu\text{m}$, nucleu bilobat și granulații mari, egale, refringente, imobile), însoțite eventual de cristale Charcot-Leyden (bastonașe de $4-7\ \mu\text{m}$, cu vîrfuri ascuțite) și de spirale Curshman, sînt caracteristice pentru ast-

mul bronșic. În preparatul proaspăt — mai ales cu tuș de China — pot fi evidențiați și fungii.

Explorările bacteriologice se fac din spută, lichid pleural, suc pulmonar și sînge periferic (fig. 7.6.).

Din spută se fac 4 lame: 2 cu *frotiuri subțiri* (pentru bacteriile obișnuite) și 2 cu *frotiuri groase* (pentru colorația Ziehl). Pe fiecare din primele 2 lame se face cîte un frotiu din sputa decontaminată prin spălare și omogenizată sau cîte 3—5 frotiuri paralele, prelevate din zone diferite ca aspect patologic, și apoi se colorează cu albastru de metilen (permite și o apreciere citologică) și cu metoda Gram. Frotiurile groase se colorează Ziehl, preferabil unul recolorat cu albastru de metilen și celălalt cu acid picric. Se examinează, cu obiectivul cu imersie, fiecare frotiu pe mai multe cimpuri, un timp total de 5—10 min. Sputele cu neutrofile conțin de obicei bacterii care — atunci cînd sînt abundente și monomorfe sau cu preponderența netă a unui tip (caracter întîlnit nu prea frecvent) — indică etiologia. Cel mai frecvent se găsesc pneumococi (diplococi alungiți grampozitivi, incapsulați). Mai rar, apar hemofili (bacili gramnegativi, scurți, pleomorfi, în grămezi), klebsiele (bacili gramnegativi, scurți, groși, cu capetele rotunjite, deseori așezați în diplo și înconjurați de o capsulă groasă — confuzie morfologică posibilă cu pneumococii decolorați excesiv cu alcool-acetonă) și stafilococi (coci grampozitivi, așezați în grămezi). Dacă bacteriile sînt în parte fagocitate, rolul etiologic este mai probabil. Bacteriile alipite de celulele epiteliale plate — uneori abundente — provin din flora orofaringiană.

Prezența de bacterii, puține sau abundente, cu aspect morfologic și

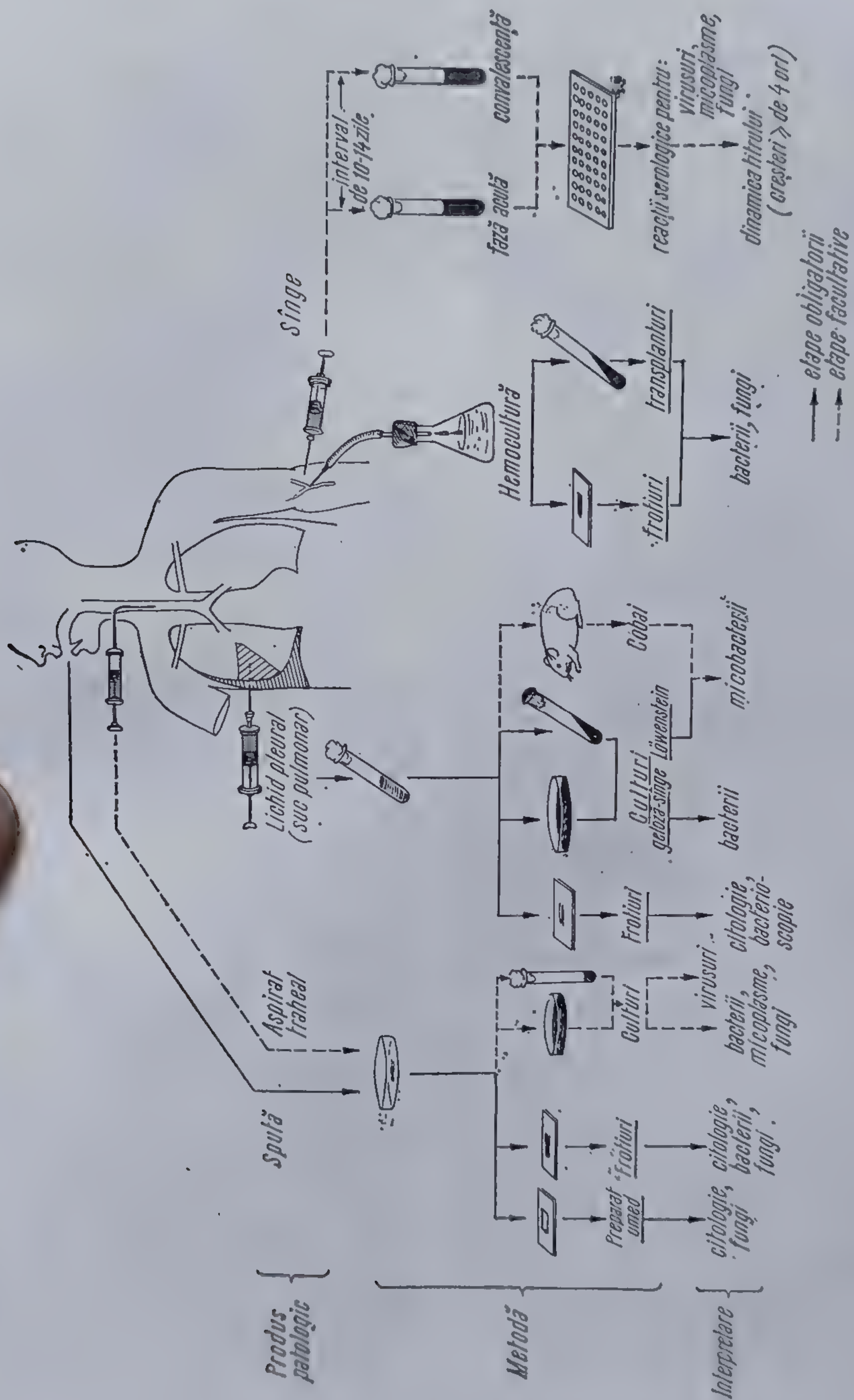


Fig. 7.6. — Diagnosticul de laborator al pneumoniilor și pleureziilor.

tinctorial polimorf, alături de prezența celulelor epiteliale plate — deseori cu numeroase bacterii alipite pe ele — precum și absența macrofagelor alveolare și a polinuclearelor indică originea supraglotică a secreției examinate.

În supurațiile pulmonare, mai ales în cele vechi, se găsește de obicei floră abundentă polimorfă, conținând uneori levuri și micelii fungice. Prezența în spută a fungilor are semnificație numai dacă fungii sînt în cantitate mare. Sputele cu eozinofile sînt lipsite de obicei de bacterii.

Bacilii tuberculoși se caută în frotiul direct și printr-o metodă de îmbogățire (de exemplu, flotația).

Culturile din spută au de obicei o valoare diagnostică inferioară frotiurilor, deoarece dau rezultate după 1—2 zile, sînt mai greu de efectuat, necesită medii multiple și sînt greu de interpretat din cauza amestecului cu flora supralaringiană, deseori foarte abundentă. Culturile se fac pe medii cu geloză-sînge, cu geloză-sînge șocolată, geloză cu lactoză plus eozină și albastru de metilen, Sabouraud (pentru fungi), cu tioglicolat (pentru anaerobi). Bacilii tuberculoși pot fi cultivați pe mediul Löwenstein sau pe culturi de celule pe care se pot obține rezultate mai rapide.

Diagnosticul etiologic cel mai precis al pneumoniilor bacteriene se face prin examenul bacteriologic al lichidului pleural, al sucului pulmonar sau al singelui periferic, produse aseptice în mod normal și la care evidențierea unei bacterii — indiferent de cantitate — are semnificație etiologică netă.

Puncția pleurală, indicată în revărsatele importante sau chiar în cele minime la bolnavii gravi, permite examinarea citobacteriologică a exsudatului. Prezența de polinucleare neutrofile și

de bacterii în frotiu și pe culturi este revelatoare.

Puncția pulmonară este rar indicată și uneori poate produce accidente (pneumotorax, pleurezie purulentă, hemoptizii). Ea este însă realizată deseori involuntar, cu ocazia puncțiilor pleurale albe. În toate aceste cazuri se vor face frotiuri și culturi din cantitatea minimă de suc pulmonar sanguinolent care se scoate.

Hemocultura este indicată în toate pneumoniile severe, deoarece poate pune diagnosticul etiologic cert, prin evidențierea bacteriemiei tranzitorii, inconstante, din multe pneumonii bacteriene, fie primare, fie secundare (metastaze în cursul septicemiilor).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Daum S. — Funktionelle Veränderungen bei akuten Pneumopathien, *Schweiz. med. Wschr.*, 1973, 103, 1578.
- Epstein M. R. L. — Constituents of sputum: a simple method, *Ann. int. Med.*, 1972, 77, 259.
- Hany A. — Therapeutische Probleme bakterieller Pneumonien, *Schweiz. med. Wschr.*, 1973, 103, 1566.
- Helm E. B., Stille W. — Der diagnostische Wert der transtrachealen Aspiration bei Lungeninfektionen, *Dtsch. med. Wschr.*, 1973, 98, 1600.
- Lafaix Ch., Deniau M. — Pneumopathies parasitaires aiguës de l'adult, *Rev. Prat.*, 1974, 24, 3325.
- Moreau L., Besson J.L., Valeke J.Cl., Philbert M. — Miliare aiguë nontuberculeuse, *Sem. Hôp. (Paris)*, 1975, 51, 131.
- Mustăța N., Popescu A., Spătaru L. — Aspirația traheobronșică, mijloc de diagnostic în patologia pulmonară la copil, *Pediatria (Buc.)*, 1976, 25, 79.
- Waldvogel F. A. — Diagnostic des pneumopathies aiguës, *Schweiz. med. Wschr.*, 1973, 103, 1561.
- Wichert P. von. — Alergische und fibrosierende Alveolitiden und Lungenfibrosen. Ursache und Einteilung, *Dtsch. med. Wschr.*, 1972, 97, 341.

7.25.1. PNEUMONIILE ACUTE PRIMARE

Pneumoniile acute primare apar la persoane sănătoase anterior, în afara spitalului. Ele au etiologie, aspect clinic, terapie și prognostic mult diferite de pneumoniile secundare care apar la operați sau la persoane cu boli diverse de fond spitalizate.

Pneumoniile primare sînt polietiologice dar, în cele mai multe cazuri, sînt produse de virusuri respiratorii și de *Mycoplasma pneumoniae* (cca 2/3—3/4 din totalul pneumoniilor), precum și de bacterii, cu precădere de pneumococ. Aceste pneumonii se diagnostichează de obicei ușor, au o evoluție mai benignă și răspund repede la tratamentul etiologic (cele bacteriene și cele produse de *Mycoplasma pneumoniae*).

7.25.1.1. PNEUMONIILE ACUTE PRIMARE NEBACTERIENE (EXTRASPITALICEȘTI)

Cele mai frecvente pneumonii ale persoanelor sănătoase anterior sînt cele acute primare nebacteriene. Ele sînt polietiologice dar, de cele mai multe ori, sînt produse de virusurile respiratorii majore (adenovirusuri, mixovirusuri etc.) și de *Mycoplasma pneumoniae*. Doar puține sînt produse de alte virusuri (rujeolic, varicelic etc.), clamidii (ornitoză-psitacoză), rickettsii (febra Q), fungi (histoplasmoză). Unele bacterii (*H. pertussis*, *H. influenzae*, *Pasteurella tularensis*) produc pneumonii primare, cu caractere clinice și radiologice asemănătoare, în parte, cu cele nebacteriene. Diagnosticul etiologic care orientează terapia este de cele mai multe ori *prezumtiv*, bazat pe contextul epidemiologic, clinic, radio-

logic și al datelor nespecifice de laborator. Neglijarea acestor aspecte duc deseori la un abuz de antibiotice, uneori cu urmări nefaste. Precizarea etiologiei prin examene specifice de laborator, microbiologice și serologice este indicată doar în anumite situații: pneumonii cu aspect bacterian, epidemii, îmbolnăviri cu caracter profesional, evoluții grave sau prelungite etc.

Diagnosticul clinic de boală este de obicei dificil, doar *prezumtiv*. Pe primul plan sînt *manifestările infecțioase generale* de intensitate medie (debut progresiv, febră moderată, cefalee, indispoziție, inapetență, curbatură) și cele *respiratorii inferioare* (tuse iritativă, uscată sau cu expectorație puțină, mucoasă). Semnele stetacustice lipsesc sau sînt foarte sărace. Nu există caractere clinice diferențiale în funcție de etiologie. De multe ori, infecția evoluează timp de cîteva zile ca o boală febrilă acută nediferențiată. Alteori, are un caracter mixt — clinic, radiologic și etiologic — ca urmare asocierii unei infecții bacteriene supraadăugate, de obicei discretă. Deseori se asociază și *fenomene catarale superioare* (rinoree, strănut, hiperemie faringiană), produse de același agent ca și pneumonia. Boala evoluează de cele mai multe ori benign, putînd dura de la cîteva zile pînă la 2 săptămîni.

Datele epidemiologice pot ajuta diagnosticul etiologic. Pneumoniile cu *M. pneumoniae* apar sporadic în tot cursul anului, cele virale cu precădere în anotimpurile reci, fiecare tip putînd apărea în mici focare epidemice. Ornitoza și febra Q au caracter profesional, putînd determina uneori epidemii la persoane din sectorul agrozootehnic.

Unele manifestări clinice caracteristice (enantem, exantem, tuse etc.)

pledează pentru etiologia respectivă în pneumoniile interstițiale din rujeolă, varicelă, tuse convulsivă ș.a.

Examenul radiologic, de obicei discordant cu semnele stetoscopice, confirmă diagnosticul de pneumonie, evidențiind un infiltrat interstițial sau mixt, unilateral, situat hilar sau hilotabazal. Mai rar există infiltrate bilaterale sau diseminate, mai ales la sugari, la care apar uneori cazuri severe de encefalopneumonie, survenite în mici epidemii în maternități sau creșe. Rareori, condensarea este mai intensă, de tip lobar sau lobular, fiind de nedosebit de cele bacteriene. Durata infiltratelor este în general scurtă — câteva zile — rareori putând persista și în convalescență.

Deseori pot fi evidențiate participări pleurale discrete, pasagere.

Infiltrate interstițiale, fugace, recidivante sau persistente, pot apărea și în unele boli neinfecțioase: alveolite alergice, boli de țesut conjunctiv, sarcoidoză, inhalare de gaze toxice etc. (vezi tabelul 7.VI.).

Examenul radiologic pulmonar, considerat izolat, are un rol redus în diferențierea etiologică a pneumoniilor primare acute nebacteriene. Doar rareori există imagini sugestive pentru o anumită etiologie. Un exemplu îl constituie febra Q unde, în cca 1/3 din cazuri, apar imagini pulmonare foarte sugestive: unul sau mai multe focare de condensare cu aspect de voal omogen („geam mat” sau „pânză de păianjen”), persistente câteva săptămâni și chiar accentuându-se în convalescență, regresând apoi de la periferie spre centru. Considerat în dinamică și în contextul celorlalte date clinice, epidemiologice și de laborator, rolul radiologiei în determinarea etiologiei infiltratelor pulmonare crește apreciabil.

Investigațiile nespecifice de laborator nu pot orienta doar prezumtiv spre o etiologie nebacteriană, prin lipsa polinuclearilor și a unei flore bacteriene abundente în spută și prin modificarea redusă sau absentă a V.S.H. și a numărului de leucocite periferice (mult crescute în pneumoniile bacteriene).

Investigațiile microbiologice și serologice sînt singurele care pot preciza etiologia. În pneumoniile nebacteriene comune ele nu furnizează însă rezultate destul de rapide — în cursul evoluției bolii — pentru a putea influența atitudinea terapeutică. De asemenea, aceste investigații nu sînt foarte utile, deoarece pneumoniile virale nu recunosc o terapie etiologică eficientă, iar cele produse de *M. pneumoniae* evoluează favorabil spontan sau sub efectul unor antibiotice uzuale (eritromicină, tetraciclină), administrate în caz de suspiciune.

În pneumoniile virale, etiologia poate fi determinată prin izolarea (laborioasă) a virusurilor din exsudatul faringian sau din spută, asociată cu creșterea de cel puțin 4 ori a titrului anticorpilor specifici, în 2 seruri recoltate la 10—14 zile interval.

În pneumoniile produse de *M. pneumoniae*, agentul poate fi evidențiat în exsudatul faringian, spută, lichid pleural, metodă valoroasă, dar dificilă și cu rezultate tardive. Se recoltează tampoane de exsudat faringian, care se cufundă în bulion (agentul este foarte sensibil la uscăciune) și se trimit imediat la laborator sau se pot păstra câteva zile la +4°. În laborator, tampoanele sînt inoculate pe medii speciale, pe care coloniile apar după cca 5 zile. Urmează tiparea tulpinii izolate, singura cert patogenă pentru om fiind *M. pneumoniae* (în faringe se pot găsi și alte tulpini saprofite de *Mycoplasma*). Deoarece *M. pneumo-*

niae poate persista la bolnav 2—3 luni după infecție, simpla ei izolare nu stabilește o relație fermă cu pneumonia actuală, fiind necesară asocierea serologiei în dinamică.

Mult mai accesibil este diagnosticul serologic specific. Reacția de fixare a complementului (micrometodă) este cea mai întrebuintată. Se pozitivează în a 2-a săptămână și atinge titrul maxim într-a 4-a. Ea denotă o infecție actuală doar dacă înregistrează o creștere de cel puțin 4 ori a titrului, deoarece titruri mari pot persista timp de peste 1 an după infecție. Reacția de hemaglutinare pasivă cu hematii fixate cu glutaraldehidă este sensibilă, specifică, reproductibilă, ușor de efectuat și sprijină diagnosticul etiologic chiar cu un singur titru egal sau mai mare de 1/256—1/512.

Aglutininele la rece sprijină și ele diagnosticul, în titruri mai mari de 1/64—1/128, dar apar mai rar (doar la cazurile mai grave), tardiv și sînt nespecifice. Aglutininele antistreptococ MG sînt mai puțin utile pentru diagnostic.

Precizarea etiologiei în *ornitoză* și *febră Q* se face mai rar prin izolarea agenților etiologici din spută. Reacțiile serologice considerate în dinamică, cu creșterea titrurilor de cel puțin 4 ori într-un interval de 7—14 zile, sînt cele folosite în practică.

Tratamentul pneumoniilor nebacteriene comune este în primul rînd nespecific: repaus, dietă ușoară, antitermice, sedative ale tusei. Vitaminele și *Polidin*-ul nu sînt eficiente. Antibioticele — curativ sau profilactic — sînt contraindicate în pneumoniile virale. Bolnavul va fi supravegheat atent și, în cazul agravării însoțite de manifestări sugestive de infecție bacteriană (spută purulentă, leucocitoză maro etc.), se intervine cu antibiotice alese

în funcție de etiologia prezumtivă (de obicei penicilină G, cotrimoxazol, eritromicină, tetraciclină).

Pneumoniile cu *M. pneumoniae* au același tratament. Cazurile mai severe sînt tratate cu tetraciclină sau eritromicină, obținîndu-se rapid defervescență și retrocedarea pneumoniei. Tusea și eliminarea de *M. pneumoniae* prin spută pot însă persista și în perioada de convalescență.

Ornitoza-psitacoza se tratează, de preferință, cu tetraciclină 2 g/24 ore la adult. Defervescența se produce în 1—2 zile dar, pentru evitarea recăderilor, tratamentul se prelungește o săptămână. Unii bolnavi continuă să elimine agentul etiologic în spută pînă la 10 ani. Boala se mai poate trata cu cloramfenicol, eritromicină, penicilină G în doze mari, cefalosporine și chiar sulfamide, dar există tulpini rezistente la unele din aceste antibiotice.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Balș M., Căruntu F., Duminică A., Bocârnea C., Toma E. — Acțiunea comparativă a unor antibiotice în pneumoniile acute, *Viața med.* (Buc.), 1970, 17, 541.
- Căruntu F., Angelescu C., Predovicu F. — Antibioticoterapia discontinuă la 12 ore interval în pneumoniile bacteriene acute primare ale adultului. Studiu comparativ pe 143 de cazuri, *Med. internă* (Buc.), 1977, 29, 327.
- Căruntu F. și colab. — Passive hemagglutination and complement fixation reactions in the early diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infections, *Rev. roum. Méd. Virol.*, 1976, 27, 229.
- Miguères J., Jover A., Soula B., Lefèvre J. C. — Aspects cliniques et biologiques des pneumopathies virales, *Schweiz. med. Wschr.*, 1973, 103, 1 571.
- Moston S. R. — Pneumonias acquired outside the hospital. Recognition and treatment, *Med. clin. N. Amer.*, 1974, 58, 555.

Nicolescu N. și colab. — Cazuri sporadice de febră Q diagnosticată radiologic și confirmată serologic (6 cazuri), *Viața medicală* (Buc.), 1962, 7, 353.

Noseda G. — Kriterien bei Mykoplasmosen, *Dtsch. med. Wschr.*, 1973, 97, 1916.

Sethi K. K. — Diagnostic serology in human Mycoplasmas, *Infection*, 1973, 1, 236.

7.25.1.2. PNEUMONIILE ACUTE PRIMARE BACTERIENE (EXTRASPITALICEȘTI)

Pneumoniile bacteriene apar la persoane sănătoase anterior, aproape întotdeauna sporadic, cu precădere în anotimpurile reci. Ele sînt polietiologice, dar agentul cel mai frecvent este pneumococul. *H. influenzae* este întîlnit mai ales la copiii mai mici de 3 ani dar, uneori, și la copiii mai mari și la adulți, mai frecvent la persoane debilitate și în unele epidemii de gripă. Klebsiелеle, mai rar întîlnite, produc pneumonii grave, mai ales la bărbații peste 40 de ani, cu bronhopatii cronice obstructive și la etilici. Stafilococii produc pneumonii primare, cu precădere la sugari, bătrîni, debilitați. Ei sînt însă principalii agenți ai complicațiilor pulmonare din ultimele epidemii de gripă.

În toate pneumoniile bacteriene, mai ales în cele grave, se vor face toate eforturile de a se stabili etiologia, deoarece terapia antibacteriană diferă considerabil în funcție de aceasta.

Diagnosticul de pneumonie bacteriană primară este în primul rînd clinic. Suspiciunea se bazează pe debutul brusc, deseori cu frison mare inițial, febră mare, tuse cu expectorație purulentă, net hemoptoică sau ruginie, durere toracică de tip pleuretic (junghi exacerbat de mișcările respiratorii și tuse), stare generală rapid alterată.

Examenul obiectiv evidențiază de cele mai multe ori semne de condensare pulmonară (raluri umede, respirație suflantă sau suflu tubar, uneori suflu pleuretic).

Pneumonia lobară pneumococică, ușor de diagnosticat stetacustic, este rară actualmente. Pneumococul produce mai frecvent pneumonii în focare lobulare (bronhopneumonie discretă), cu raluri umede și uscate, rareori cu suflu tubar, fiind mai greu de diferențiat de pneumoniile produse de alte bacterii. Tot greu de diagnosticat clinic sînt pneumoniile mixte, virale sau micoplasmatică inițial, suprainfectate ulterior bacterian, de obicei tot cu pneumococi. Simptomele și semnele sînt mai atenuate și diagnosticul poate fi, de obicei, confirmat doar radiologic.

Pneumonia cu Klebsiella evoluează uneori foarte grav, supraacut, cu stare toxică, șoc, moarte în primele 48 de ore. Alteori are tendință la abcedare, cu evoluție prelungită, cronică. Sputa este sugestivă cînd este groasă, viscoasă, gelatinoasă, hemoptoică sau cîrămie, devenind ulterior purulentă.

Examenul radiologic pulmonar evidențiază aspectul de condensare de tip alveolar.

Pneumococul produce de obicei focare lobulare aglomerate, unilaterale, rareori aspect franc lobar. Klebsiелеle produc uneori focare bronhopneumonice, unilaterale sau bilaterale, deseori confluențe pseudolobar, cu tendință rapidă la necroză și formare de abcese multiple, cu nivel de lichid. Mai caracteristică este forma cu condensare masivă, omogenă, mai ales în lobii superiori, formînd un „bloc negru“, cu contur rotunjit. Scizura este bombată, mediastinul este împins. Evoluția este spre abcedare, cu formarea unei cavități gigante. Alteori, există o atelectazie importantă.

ce determină micșorarea volumului plămînului afectat, scăderea mișcărilor respiratorii, îngustarea spațiilor intercostale, ridicarea diafragmului și emfizem compensator marginal.

Stafilococii determină focare bronhopneumonice polimorfe, de intensitate variabilă, cu tendință rapidă la necroză, la formare de cavități uscate sau cu nivel de lichid, cu emfizem perifocal și zone atelectatice. Aproape patognomonică este pneumonia buloasă, cu formarea de numeroase bule de emfizem suflate (pneumatocele), uneori cu pneumotorax spontan și, deseori, cu pleurezie cu tendință la închistare.

Examenale nespecifice de laborator pledează pentru originea bacteriană numai dacă evidențiază o leucocitoză reală (mai mare de 10 000/mm³) și — eventual — o V.S.H. mult crescută. Leucopenia nu infirmă etiologia bacteriană în cazurile grave (de exemplu, în pneumonii cu *Klebsiella*).

Prezența a numeroase polinucleare și a unei flore bacteriene abundente și monomorfe în spută (destul de rar întâlnită) sprijină — și chiar confirmă — etiologia bacteriană. La bolnavii cu leucopenie, polinuclearele pot fi în cantitate mică în spută. Confirmarea absolută este conferită de evidențierea agentului patogen în hemocultură, în lichidul pleural sau în sucule obținut prin puncția pulmonară, fapt realizabil în practică doar în mai puțin de 1/3 din cazuri.

Tratamentul este în primul rînd etiologic.

În pneumoniile pneumococice, precum și în cele fără confirmare etiologică, dar apărute la adulți sănătoși anterior (și care sînt foarte probabil tot pneumococice), antibioticul de elecție este penicilina G în doze moderate (1 200 000 — 1 600 000 U.I./24 de ore), administrată intramuscular la 6—8 sau,

mai bine, la 12 ore interval. În locul penicilinei se poate folosi fie ampicilină sau cotrimoxazol (active și pentru *H. influenzae*), fie eritromicină (activă și pe *H. influenzae* și micoplasme). Tetraciclina este mai puțin indicată (deși este activă pe *H. influenzae* și micoplasme), din cauza creșterii incidenței pneumococilor rezistenți la acest antibiotic. Asocierea streptomisinei, deseori folosită, nu are rațiune.

Pneumonia cu *Klebsiella*, deseori foarte gravă, se poate trata cu unul din antibioticele: kanamicină (15 mg/kilocorp/24 de ore), gentamicină (4—5 mg/kilocorp/24 ore), fie streptomicină sau cloramfenicol. Deoarece sensibilitatea agentului este variabilă, este foarte utilă antibiograma.

Pneumonia cu *H. influenzae* se tratează cu ampicilină, cu tetraciclina sau cu cloramfenicol.

Pneumonia stafilococică se tratează cu doze mari de oxacilină sau cloxacilină, eventual asociate cu gentamicină. Antibiograma este foarte utilă, date fiind variațiile mari de sensibilitate.

În afara tratamentului etiologic, în pneumoniile bacteriene se recomandă repausul, o dietă ușoară, bogată în lichide și calorii și un tratament antifebril-analgetic (acid acetilsalicilic, aminofenazonă), sedare prudentă a tusei cu *Codenal* (fără a deprima excesiv respirația). La nevoie se hidratează bolnavul și se completează necesarul caloric parenteral, se dau cardiotonice, se tratează șocul, se face oxigenoterapie și chiar ventilație asistată. Expectorantele clasice au o eficiență minimală, fiind mult depășite de o hidratare suficientă generală și locală (cu vapori răciți sau aerosoli de apă). Ajutarea eliminării secrețiilor respiratorii abundente prin drenaj postural,

tuse dirijată, aspirații, eventual bronhodilatatoare, constituie măsuri adjuvante foarte prețioase, mai ales la copii, bătrâni, cazuri grave, toxice, hiporeactive și bolnavi cu bronhopatii cronice obstructive.

7.25.1.3. PNEUMONIILE ACUTE PRIMARE NESPECIFICE ALE COPIILOR

Pneumoniile acute primare ale copiilor, mai ales ale celor mai mici de 3 luni, au — din cauza tipului particular de reactivitate a organismului gazdă — o serie de caractere, care le diferențiază de pneumoniile adulților. Virusurile, micoplasmele, pneumococii și *H. influenzae* sînt agenții etiologici cei mai frecvent incriminați. La nou-născuți, agenții obișnuiți sînt streptococii, stafilococii, enterobacteriile, mai rar virusurile.

Diagnosticul clinic este deseori prezumtiv, pus pe manifestările infecțioase generale (febră, uneori mică sau absentă, stare generală alterată) și pe cele funcționale respiratorii (dispnee, deseori preponderent expiratorie, crize de apnee, cianoză, tuse etc.). În primele 3 luni de viață, semnele stetaustice lipsesc în cca 30% din cazuri. De-abia după 4 luni și mai ales după 4 ani, pneumoniile copiilor au aspect asemănător cu cele ale adulților. Cele mai multe cazuri evoluează relativ benign și fără participare pleurală. Copiii debilitați, malnutriți și nou-născuții fac forme severe de boală.

Complicația cea mai frecventă, mai ales la rahitici, este otita medie.

Leucocitoza și V.S.H. crescute sînt întîlnite doar în cca 30% din cazuri la sugari, în primele 3 luni de viață. De obicei sputa nu poate fi obținută pentru examen citobacteriologic.

Examenul radiologic este foarte important. Imaginea, uneori discordantă cu manifestările clinice, este deseori de bronhopneumonie, chiar în pneumoniile nebacteriene. Frecvent, mai ales în prezența componentei bronșiolitice, se asociază emfizemul localizat sau generalizat.

Terapia nespecifică are o importanță deosebită: tratamentul insuficienței respiratorii (oxigenoterapie, bronhodilatatoare, aspirarea secrețiilor faringiene), al hiperpirexie, al deshidratării, al tulburărilor digestive, al insuficienței circulatorii, al anemiei. În cazurile grave, toxice, se administrează imunoglobuline standard și — eventual, pe timp de câteva zile — corticoterapie.

Antibioticele sînt indicate în cazul suspiciunii etiologiei bacteriene sau micoplasmatică. Ele sînt alese în funcție de etiologia prezumată, preferindu-se penicilina G, ampicilina, cefalosporinele, eritromicina, cotrimoxazolul (de evitat la nou-născuți), iar în cazurile grave, o asociere de aminoglicozide (kanamicină sau gentamicină) cu o penicilină rezistentă la penicilinază (oxacilină, cloxacilină sau meticilină).

Antibioticoprofilaxia suprainfecțiilor bacteriene este contraindicată în pneumoniile nebacteriene obișnuite, ea găsindu-și loc doar în cazuri selecționate, cu factori mari de risc. Profilaxia se face mai eficient prin izolarea — mai ales a sugarilor și copiilor mici — de bolnavi cu alte infecții aerogene și digestive, care determină factori sporți de risc.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Arakellian N., Hohenhauer L. — Unspezifischen Pneumonien im Kindesalter, Dtsch. m e d. W s c h r. , 1970, 95, 1 357.

7.25.2. PNEUMONIILE ACUTE SECUNDARE (INTRASPITALICEȘTI)

Pneumoniile care apar la bolnavi cu afecțiuni cronice debilitante sau imunodeprimante, la operați, la cei supuși unei antibioticoprofilaxii, în septicemii, în arsuri și în alte boli care necesită internarea în spital, cu manopere agresive de explorare și terapie, au o serie de caractere net distinctive de pneumoniile primare care apar la persoane sănătoase anterior, în afara spitalului.

Patogenia acestor pneumonii este dominată de starea terenului, cu receptivitatea și reactivitatea generală și locală modificate prin variați factori favorizanți, agenții infecțioși având doar un rol secundar.

Etiologia, deseori mixtă, cuprinde mai ales bacili gramnegativi, stafilococi și — în pneumoniile de aspirație — anaerobi.

Mărirea receptivității organismului-gazdă favorizează exacerbarea patogenității bacteriilor saprofite oportuniste din cavitățile nazobucofaringiene și de pe mușchii și tegumentele bolnavului și ale celorlalți bolnavi sau ale personalului medicosanitar. Caracterele de patogenitate și sensibilitate la antibiotice ale acestor bacterii sînt cele obișnuite la flora populației normale. Mai frecvent, bacteriile provin din flora „de spital”, cu patogenitate potențială crescută și cu multirezistență la antibiotice și chiar la unele antiseptice. Flora „de spital”, care se găsește în aer, pe obiectele din cameră, în sifoanele chiuvetelor și pe unele aparate sau instrumente contaminate, colonizează rapid (la început fără a produce infecții propriu-zise) cavitățile aeriene și digestive și tegumentele bolnavilor spitalizați, în raport direct cu gravitatea bolii de fond. Cei

mai frecvent întâlniți sînt bacili gramnegativi enterali (colibacili, klebsiele, protei), bacilul piocianic, stafilococi și *Bacteroides*. Mai rar se întâlnesc virusurile și bacteriile patogene obișnuite (pneumococi, *H. influenzae*), precum și saprofiți rari care nu populează organismele normale, fungi și paraziti.

Factorii favorizanți de producere a pneumoniilor acute secundare sînt variați și numeroși, coincidînd cu cei ai infecțiilor nozocomiale. Deoarece acești factori nu sînt întotdeauna evidenți, căutarea lor sistematică este de cea mai mare importanță pentru luarea unor măsuri eficiente de profilaxie, pentru suspectarea complicațiilor septic-pulmonare în formele atipice sau în cele mascate de o boală de fond și pentru completarea terapiei etiologice cu măsurile nespecifice de tratament.

Cei mai importanți factori favorizanți depind de *terenul bolnavului*, de calitatea reactivității antiinfecțioase: vîrstele extreme și, mai ales, prematuritatea, starea de nutriție și *imunodeprimările*, fie prin *boli de fond severe* (defecte imunologice congenitale sau cîștigate, bolile cronice respiratorii, cardiace, renale, hepatice, metabolice, hemopatii și limfoame maligne, intoxicații — mai ales alcoolismul ș.a.), fie *iatrogene* (corticoterapia, terapia cu citostatice, alchilante, iradierile etc.). Unele *boli neimunodeprimante* favorizează în mod special instalarea pneumoniilor secundare: septicemiile, infecțiile de origine utorină, tromboflebitele, atelectaziile pulmonare postoperatorii sau posttraumatice, infarctele pulmonare, bronhopatiile cronice obstructive, arsurile întinse etc.

Alți factori favorizanți importanți depind de *terapiile sau explorările a-*

gresive necesare în diferite boli: intubațiile traheale prelungite, traheostomia, bronhoscopia, aspirațiile de secreții traheobronșice, anestezia generală (mai ales prin aspirarea intra-traheală de secreții bucofaringiene sau conținut gastric iritant), administrarea de aerosoli, ventilația artificială, intervențiile chirurgicale (cu precădere cele pe abdomenul superior), infecțiile plăgilor. Abuzul de antibiotice, profilactic sau curativ, crește și el în mare măsură riscul de infecții respiratorii.

În sfârșit, alți factori favorizanți depind de *condițiile de igienă personală și a mediului spitalicesc* și de calitatea măsurilor de antisepsie și asepsie folosite. Aici intră aglomerarea din camerele de bolnavi sau din blocul operator, igiena deficitară a camerei, a obiectelor din cameră (de exemplu, prezența vaselor cu flori), a instalațiilor sanitare, neglijențele în curățirea, dezinfecția și sterilizarea echipamentului medical (umidificatoare de oxigen, nebulizatoare, bronhoscoape, sonde de aspirație a secrețiilor traheale, aparate de ventilație artificială etc.) etc.

Calea de infecție este de obicei *aerogenă*, prin aspirarea florei bucofaringiene, a aerosolilor sau a prafului contaminat sau prin instrumente contaminate. Rareori infecția este *hematogenă*: metastaze septice pulmonare în cursul bacteriemiei tranzitorii sau al septicemiilor.

Diagnosticul și terapia acestor pneumonii pun probleme mult mai dificile decât în pneumoniile primare, iar gravitatea lor este apreciabil mai mare.

Diagnosticul clinic se lovește de greutățile ridicate de reactivitatea organismului-gazdă, modificată prin boala

de fond sau prin terapia intensivă aplicată.

Debutul este mai rar brusc, cu febră, frisoane, dureri toracice, tuse cu expectorație purulentă. În general, începutul este insidios, interferându-se cu manifestările bolii de fond sau cu cele ale stării postoperatorii. Complicația pulmonară trebuie suspectată în toate cazurile cu factori de risc sau predispozanți, ea fiind evocată de apariția sau de creșterea unei febre preexistente, de agravarea stării generale și a insuficienței respiratorii, de apariția de secreții traheobronșice purulente sau a unui șoc infecțios inexplicabil. Aspectul purulent al sputei lipsește la bolnavii cu leucopenii severe. În pneumoniile necrotice de aspirație, cu participarea frecventă a anaerobilor, sputa poate avea miros putrid.

Semnele stetacustice de condensare lobară sau de focare bronhopneumonice multiple ajută net diagnosticul și trebuie cercetate zilnic la bolnavii cu factori de risc. Ele pot fi însă nerevelatoare, din cauza interferenței frecvente cu prezența secrețiilor traheobronșice insuficient eliminate, a stazei sanguine pulmonare, a edemului pulmonar subacut, a atelectaziei, precum și a imposibilității unui examen clinic corect din cauza stării generale a bolnavului, a intervenției chirurgicale etc.

Explorarea radiologică contribuie cel mai mult la diagnosticul de pneumonie, atelectazie, edem pulmonar de fond, abces, revărsat pleural, pneumotorax etc. Radiografiile făcute la pat, cu bolnavul aflat în decubit, sînt deseori de calitate nesatisfăcătoare și pot omite revărsatele pleurale. Efectuarea de clișee în decubit lateral mărește șansele de depistare a pleureziilor mici de însoțire.

Imaginile radiologice, de obicei focare bronhopneumonice, nu variază mult în raport cu etiologia, dar există unele aspecte sugestive. Astfel, *Klebsiella-Enterobacter* produc — prin aspirație — condensări lobare intense, net delimitate, care par sub presiune (bombare a scizurilor, împingere a mediastinului) și au tendință rapidă la necroză și abcedare centrală sau multiplă. *Pseudomonas aeruginosa* produce bronhopneumonii de aspirație, cu aspect variat: deseori bilaterale-bazale, nodulare sau/ și interstițiale difuze, cu formare de abcese și empiem. *E. Coli* determină — prin aspirație sau hematogen — focare de bronhopneumonie nodulare bazale, însoțite precoce de empiem. *Bacteroides* determină bronhopneumonii mai discrete ale unui lob, cu empiem precoce. *Serratia marcescens* produce infiltrate lobulare moderate, în lobii superiori sau inferiori, fără necroze și abcese. *Haemophilus influenzae* produce infiltrate lobulare sau lobare, unilaterale, difuz conturate. Stafilococii produc condensări unice sau multiple, unilaterale sau bilaterale, cu evoluție rapidă spre necroză și abcedare, însoțite deseori de formare de bule de emfizem caracteristice (aspect de chisturi sub presiune, care persistă câteva săptămâni și în convalescență) și de empieme cu tendință la poliinchistare.

Leucograma și V.S.H. nu ajută mult diagnosticul, deseori fiind modificate de boala de fond.

Examenul sputei sau al aspiratului traheal este foarte util în precizarea etiologiei. Prezența de numeroase polinucleare și de bacili gramnegativi sau coci grampozitivi, mai ales fagocitați, în mai multe eșantioane succesive de spută este deseori revelatoare. În leucopeniile severe, în spută

polinuclearele lipsesc sau sînt foarte puține.

Cultivarea repetată din spută a unei anumite flore preponderente — sau mai rar unice — este semnificativă. Întotdeauna însă, trebuie să se țină seama de posibila contaminare a sputei cu o floră asemănătoare, dar saprofită sau oportunistă, fără rol etiologic, de origine supralaringiană. Precizarea etiologiei este mult mai greu de făcut în pneumoniile cu floră mixtă.

Cultivarea unor bacterii din lichidul pleural sau hemocultură (preferabil repetată — pe medii aerobe și anaerobe) confirmă etiologia pneumoniei dar nu elimină posibilitatea unei etiologii mixte.

Terapia etiologică trebuie să fie precoce și energică, preferabil bactericidă și parenterală, dată fiind reducerea reactivității generale și locale a organismului-gazdă prin boala de fond. Alegerea antibioticelor se face în funcție de etiologie, deseori stabilită doar prezumtiv pe criterii clinice, radiologice și epidemiologice, uneori pe indicații precise furnizate de hemoculturi și de examenul semnificativ al sputei (tabelul 7. IX.).

În pneumoniile în care nu s-a putut determina etiologia, se începe terapia cu o asociere de 2 antibiotice active pe bacili enterali gramnegativi aerobi (*Klebsiella-Enterobacter*, *E. coli*, *Proteus*, *Serratia marcescens*), pe *Pseudomonas aeruginosa* și pe *Staphylococcus aureus*, cei mai probabili agenți. Se folosește de obicei asocierea unui aminoglicozid cu o penicilină rezistentă la penicilinază. În cazurile grave, cu necroză și/sau spută fetidă se asociază și unul dintre antibioticele active pe *Bacteroides* (lincomicină, clindamicină, metronida-

Tabelul 7.IX.

Terapia etiologică a pneumoniilor

Agent etiologic	Terapia				Interval (ore)	Calea de administrare	Observații
	Medicament	Doză/24 ore		Copil (U.I.-mg/kilocorp)			
		Adult					
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> grupă A, B <i>Staphylococcus</i> sp. sensibili la penicilină <i>Peptococcus</i> sp. <i>Peptostreptococcus</i> sp. <i>Fusobacterium</i> sp. <i>Actinomyces</i> Necunoscut, bacteriene primare	Penicilină G	1,2—6 mega U.I.		25 000—50 000 (la sugari 50 000—100 000)	6—12	intramuscular (intravenos)	Penicilina G este medicamentul de elecție. Celelalte antibiotice se utilizează doar la persoanele hipersensibilizate la penicilină. Există uneori hipersensibilitate încrucișată peniciline-cefalosporine
	Eritromicină/spiramicină sau Cotrimoxazol sau Lincomicină (clindamicină) sau Cefalotină/cefazolină	2—3 g 2 g 2 (1) g 3—4 g		30—40 30 30 (15) 60	6—12 12 6—12 6—12	peroral peroral peroral, intramuscular intramuscular	Antibiograma este indispensabilă la stafilococi (sînt sensibili la penicilină cei cu CMI \leq 0,1 U.I./ml)
	Eritromicină sau Tetraciclină	2—3 g 2—3 g		30—40 20—30	6—12 6—12	peroral peroral	Antibiototerapia este necesară numai în cazurile mai severe
	Gentamicină sau Kanamicină asociate cu: Oxacilină/Cloxacilină sau Meticilină eventual și cu	4—5 mg/kilocorp 15 mg/kilocorp 6—10 g 8—12 g		4—5 15 60—150 100—150	12 12 6 (12) 6 (12)	intramuscular, intravenos lent intramuscular intramuscular, intravenos, perfuzii intravenos, (peroral) intramuscular, intravenos, perfuzii intravenos scurte în soluție salină neutră peroral	Este necesară monitorizarea funcției renale. Adăosul de probenecid (2 g la adult, 10—20 mg/kilocorp/24 ore la copil) sau de penicilină V mărește și prelungește concentrațiile serice de penicilină
	Metronidazol	2—4 g		50—60	6 (12)	peroral	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> Necunoscut, neviral, fără semne stetaustice Necunoscut, bacteriene, secundare							

<i>Staphylococcus</i> sp. rezistenți la penicilină (CMI > 0,1 U/ml)	Oxacilină/cloxacilină sau Meticilină eventual asociate cu Gentamicină sau în locul lor Lincomicină/clindamicină sau Cefalotină/cefazolină sau Pristinamicină sau Rifampicină	6-10/6-10 g	60-150/ 60-150	intramuscular, intravenos, perfuzii intravenos, (peroral)	6(12)	Antibiograma este indispensabilă Rifampicina produce rapid rezistență; ea va fi administrată numai în asocieră cu aminoglicozide (eventual poate fi asociată și cu lincosanide, macrolide) Pentru gentamicină este necesară monitorizarea funcției renale
	8-12 g	100-150	intramuscular, intravenos	6 (12)		
	4-5 mg/kg	4-5	intramuscular, intravenos lent	12		
	2-4g/1-2 g	30-60/ 15-25	intramuscular, intravenos (peroral)	6-12		
	8-10 g	60-120	intramuscular, intravenos	6-12		
	2-4 g 60 mg (10 mg/kilocorp	50-100	peroral	6-12		
	15		peroral, pe stomacul gol	12		
	4-5 mg/kilocorp	4-5	intramuscular, intravenos lent	12		
	15 mg/kilocorp 1 (2) g	15 20-30	intramuscular	12 8-12		
	8-10 g	60-120	intramuscular, intravenos, (peroral) peroral	6-12		
<i>Klebsiella-Enterobacter</i> <i>E. coli</i>	Gentamicină sau Kanamicină sau Streptomycină sau Cefalotină/cefazolină sau Cotrimoxazol Pentru tulpinile sensibile: Ampicilină	4-5 mg/kilocorp 15 mg/kilocorp 1 (2) g	4-5 15 20-30	intramuscular, intravenos lent intramuscular	12 12 8-12	Antibiograma este indispensabilă Este necesară monitorizarea funcției renale
	8-10 g	60-120	intramuscular, intravenos, (peroral) peroral	6-12		
	2 g	30		12		
	2-4 g	100	intramuscular, intravenos, perfuzii intravenoase scurte în soluție salină neutră	6-12		
	4-5 mg/kilocorp	4-5	intravenos lent, intramuscular	12		
	20-30 g	300	intravenos, perfuzii intravenoase în soluții saline/glucozate neutre intramuscular	4-6		
	2-4 mega U	500 000- 1 000 000 U.I. (la sugari 250 000- 500 000 U.I.)		8-12		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Proteus</i> sp. <i>Serratia marcescens</i>	Tobramicină/gentamicină eventual asociate cu Carbenicilină În caz de rezistență Colistină	4-5 mg/kilocorp 20-30 g	4-5 300	intravenos lent, intramuscular	12	Antibiograma este indispensabilă Proteii indolnegativi (<i>P. mirabilis</i>) sînt uneori sensibili la ampicilină și cefalosporine Colistina nu este activă pentru <i>Proteus</i>

(continuare) Tabelul 7.XI

Agent etiologic	Terapia				Interval (ore)	Calea de administrare	Observații
	Medicament	Doză/24 ore		Copil (U.I.-mg/ kilocorp)			
		Adult					
<i>Haemophilus influenzae</i>	Ampicilină sau Cloramfenicol sau Tetraciclina sau Cotrimoxazol	2—4 g 2—3 g 2—3 g 2 g	100 50 20—30 30	intramuscular, intra- venos, perfuzii intra- venoase scurte peroral (intramuscu- lar, intravenos) peroral (intravenos) peroral	6—8(12)	Adaosul de probenecid sau penicilina V mărește și prelungeste concentrațiile serice de ampicilină Cloramfenicolul și tetraciclina se administrează parenteral numai în caz de intoleranță digestivă	
Anaerobi (pneumonii de aspirație, necrotice, cu spută putridă) <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium</i> sp. <i>Peptococcus</i> sp. <i>Peptostreptococcus</i> sp.	Lincomicina/ clindamicina sau Metronidazol sau Eritromicina sau Cloramfenicol sau Tetraciclina	2—4 g/ 1—2 g 2—4 g 2—3 g 2—3 g 2—3 g 2—3 g	30—60/ 15—25 50—60 30—40 50 20—30	intramuscular, intra- venos (peroral) peroral peroral peroral (intramuscu- lar, intravenos) peroral	6—8(12)	<i>Bacteroides melanin- genicus</i> și ceilalți anaerobi sunt deseori foarte sensibili la penicilină G	
<i>Coriella burnetii</i>	Tetraciclina sau Cloramfenicol	2—3 g 2—3 g	20—30 50	peroral peroral (intramus- cular, intravenos)	6—8 (12)		
(<i>Chlamidii ornitoză</i>)	Tetraciclina sau Eritromicina	2—3 g 2—3 g	20—30 30—40	peroral peroral	6—8 (12)	Tratamentul va dura cel puțin 14 zile	
<i>Pneumocystis carinii</i>	Pentamidin ise- tionat sau Cotrimoxazol sau Pirimetamina asociată cu Sulfadiazina	4 mg/kilocorp 4 g 25—75 mg 4—6 g	4 100—120 1 100	intramuscular peroral peroral peroral	24 12 12 12	Tratamentul va dura circa 14 zile Pentru pentamidină (<i>Lo- midine</i>) este necesară mo- nitorizarea funcției renale și asocierea cu acid folic (accidente hematologice)	

zol, cloramfenicol, tetraciclină sau eritromicină).

În nici un caz însă nu se poate spera la o acoperire a tuturor etiologiilor posibile printr-o asociere foarte largă de antibiotice, această atitudine crescând totodată riscurile antibioticoterapiei.

Calea de administrare a antibioticelor va fi parenterală, preferabil intravenos, pentru realizarea unor concentrații eficiente, controlabile, cu evitarea formării de noduli și necroze musculare care scad foarte mult resorbția medicamentelor.

Terapia antibacteriană va fi continuată energic, dar va fi adaptată suplu și continuu la evoluția clinică și radiologică și la eventualele suprainfecții sau la alte complicații apărute. Controlul eficienței se face de obicei clinic și radiologic. Este foarte necesar și controlul eventualelor efecte adverse prin urmărirea următorilor parametri: diureza, acuitatea auditivă, examenul sumar de urină, creatinina sanguină sau coeficientul de epurație a creatininei sau — de preferat — concentrația sanguină de antibiotic, toate mai ales în cazul folosirii gentamicinei sau kanamicinei.

În cazul empiemelor se va goli puroiul și se va aplica local antibioticul de elecție, existând avantajul cunoașterii precise a agentului izolat din lichidul pleural. Dacă, în 2-3 zile, empiemul nu evoluează favorabil, se aplică neîntârziat drenajul pleural chirurgical.

Este foarte important a se adăuga la terapia etiologică întregul arsenal *nespecific* de combatere a condițiilor locale și generale favorizante ale infecției locale sau/si sistemice.

Pe primul plan stau *metodele de prevenire și combatere a stazei bron-*

șice și a atelectaziilor consecutive. Se aplică sistematic și perseverent — de mai multe ori pe zi — întoarcerea bolnavului pe toate părțile, percuții puternice ale toracelui cu podul palmei, exerciții de respirație profundă (eventual suflatul într-un balon de cauciuc sau într-o sticlă goală, printr-un tub), exerciții de tuse, aspirații faringiene, traheale și, la nevoie, dezobstrucție prin bronhoscopie. Hidratarea suficientă generală și locală (vapori răciți sau aerosoli de apă) menține cel mai eficient fluiditatea secrețiilor bronșice. Se folosesc și secretolitice (*Bisolvon, Mucosolvin*). La nevoie, preferabil sub controlul gazelor din sânge, se aplică intermitent oxigen (nu mai concentrat de 40%), prin sondă nazală sau cort mic (care cuprinde doar capul și gîtul) sau chiar ventilație mecanică.

Micile îngrijiri au o importanță deosebită în scăderea riscului infecțiilor secundare. Igienizarea cavităților bucale, nazale, genitale și a tegumentelor, evitarea escarelor, asigurarea tranzitului digestiv (aspirație gastrică, clisme etc.) și a golirii vezicii urinare, hidratarea și aportul caloric și proteinic suficient, contribuie toate în mod apreciabil — alături de igienizarea traheobronșică amintită — la obținerea de rezultate superioare în cazurile grave.

Paralel, se acționează asupra bolii de fond și se corectează dezechilibrele survenite: acidobazice, electrolitice, insuficiența circulatorie și renală, hipoproteinemie, anemia, leucopenia. Vindecarea bolnavului depinde, în ultimă instanță, de posibilitatea influențării favorabile a acestor componente importante de fond și supraadăugate.

Unele terapii medicamentoase devenite, eronat uneori, aproape tra-

diționale se bucură de o reputație nemeritată, eficiența lor fiind cel puțin nedemonstrată, dacă nu nulă. Așa este vitaminoterapia parenterală în doze mari (uneori sînt necesare doar doze mici peroral, de supleare a deficitului prelungit de aport alimentar) și gamaglobulinele — intramuscular sau intravenos (*Gamavenin*), utile cert doar în hipogamaglobulinemii și în deficitele imunologice umorale. Abuzul de aceste droguri are dezavantaje manifeste: scoaterea mai rapidă din uz a venelor, posibile accidente adverse și aspecte economice negative. Imunoglobulinele din *Gamavenin* nu au acțiune antibacteriană și au un timp de înjumătățire de numai cca 2 zile.

Profilaxia pneumoniilor secundare se face nespecific prin combaterea rațională a factorilor favorizanți amintiți. Mai există încercări încurajatoare de *profilaxie specifică* a infecțiilor cu bacili gramnegativi prin vaccinuri care conțin un antigen comun, ce conferă o protecție utilă bronhiilor, în prezența unor factori importanți de risc.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- * * * — Anaerobes in pleuropulmonary infections, *Lancet*, 1976, *I*, 289.
 Bandt P. D., Blank N., Castellino R. A. — Needle diagnosis of pneumonitis, Value in high-risk patients, *J. Amer. med. Ass.*, 1972, *220*, 1 578.
 Bartlett J. G. — Treatment of postoperative pulmonary infections, *Surg. clin. N. Amer.*, 1975, *55*, 1 355.
 Bruckner S., Căruntu F. — Tratatamentul infecțiilor cu bacili gramnegativi potențial patogeni, raport la „A III-a conferință națională de patologie infecțioasă”, 27—28. IX. 1973, București, în volum, p. 165.
 Cameron J. L., Zuidema G. D. — Aspiration pneumonia. Magnitude and frequency of the problem, *J. Amer. Med. Ass.*, 1972, *219*, 1 194.

- Căruntu F. — Aspecte actuale în problema infecțiilor intraspitalicești, *Viața med. (Buc)*, 1972, *19*, 923.
 McHenry M. C. și colab. — Hospital acquired pneumonia, *Med. clin. N. Amer.*, 1974, *58*, 565.
 Nicholls A. C., Pease P. E., Green I. D. — A study of the agglutinin response in 40 cases of bacterial pneumonia, *J. clin. Path.*, 1975, *28*, 453.
 Nicolesco N. — Constatations radiologiques au cours des pneumonies à bacilles de Friedländer (Observations portant sur 62 cas), *J. Radiol. Électrol.*, 1968, *49*, 451.
 Perederi S., Cherciu C., Valeriu A., Angelescu M. — Pneumonii cu bacili gramnegativi, comunicare la „A III-a Conferință națională de patologie infecțioasă”, 27—28. IX. 1973, București, în volum, p. 107.
 Pesnel G. și colab. — Staphylococcie pleuro-pulmonaire à staphylocoque doré résistant hétérogène. Rôle du laboratoire de bactériologie médicale, *Nouv. Presse méd.*, 1975, *4*, 2 321.
 Philp J. R., Spencer R. C. — Secondary respiratory infection in hospital patients: effect of antimicrobial agents and environment, *Brit. med. J.*, 1974, *2*, 359.
 Tally F. I., Sutter V. L., Finegold S. M. — Treatment of anaerobic infections with metronidazole, *Antimicrob. Agents & Chemother.*, 1975, *7*, 672.

7.25.3. PNEUMONIILE CU EVOLUȚIE PRELUNGITĂ

Unele pneumonii particulare au o evoluție prelungită pe mai multe săptămîni sau luni, punînd deseori probleme dificile de diagnostic și terapie. Din acest grup trebuie separate condensările pulmonare cu etiopatogenie *neinfecțioasă*: alergice, medicamentoase, toxice, granulomatoase, proliferative, cele din grupul bolilor de țesut conjunctiv (vezi tabelul 7.V.) care au de multe ori o evoluție lent progresivă, cu menținerea îndelungată a unei stări generale relativ bune, cu simptome și semne pulmo-

nare clinice reduse sau absente, diagnosticul determinării pulmonare fiind posibil doar radiologic. Anamneza, examenul clinic complet, examenul radiologic repetat care evidențiază uneori remisiuni, recidive, apariția de noi determinări, bronhoscopia și examenele de laborator (examene histologice, imunologice, hematologice etc.) permit încadrarea exactă a bolii.

Pneumoniile prelungite de origine *infecțioasă* sînt de obicei continuu progresive, duc mai repede la alterarea stării generale, și deseori la moarte, dacă nu sînt diagnosticate etiologic și tratate la timp. Etiologia lor este variată: virusuri (pneumonia cu celule gigante), bacterii (tuberculoza, infecțiile cu micobacterii atipice, actinomicoza), fungi (histoplasmoza, aspergiloza, candidoza pulmonară), paraziți (*Pneumocystis carinii*, paragonimiaza ș.a.). Cu excepția tuberculozei, incidența acestor pneumonii este foarte scăzută, fapt care limitează mult atenția acordată și experiența profesională individuală, dar nu — bineînțeles — și gravitatea lor.

7.25.3.1. TUBERCULOZA PULMONARĂ

Deși cu o incidență în continuă scădere, tuberculoza pulmonară — principala manifestare a infecției produse de *Mycobacterium tuberculosis* — este încă cea mai frecventă pneumonie cu evoluție prelungită. Creșterea nivelului social-economic, profilaxia specifică cu B.C.G., depistarea precoce sistematică, antibioticoprofilaxia și terapia precoce, actualmente foarte eficientă, au dus la schimbarea radicală a multor probleme de epidemiologie, diagnostic și tratament. Aceasta nu scade deloc importanța problemei, ci creează posibili-

tăți superioare de abordare a programului tuberculozei.

Astfel, se înregistrează o rărire apreciabilă a formelor clasice terțiare (postprimare) fibrocazeoase și cavitare cronice, caracteristice ftiziologiei în trecut, ușor de diagnosticat, dar greu de tratat și cu potențial epidemiogen ridicat.

Cele mai frecvente cazuri sînt depistate acum în faza pulmonară primară sau în faza de infecție latentă, evidențiată prin virajul intradermoreacției cu P.P.D. Mai rar se întîlnesc tuberculoze secundare (miliaria tuberculoasă comună sau areactivă), însoțite sau exprimate uneori și/sau prin metastaze în alte organe (sfera urogenitală, peritoneu, meninge, oase, articulații, ganglioni etc.), forme care pun probleme mai dificile de diagnostic și sînt depistate deseori nu de ftiziologi, ci de medici de alte specialități.

Infecția este produsă de obicei de varianta *hominis* și doar rareori de cea *bovis* sau *avium*.

Tuberculoza este o boală proteiformă cu numeroase forme de manifestare pulmonară și extrapulmonară. Ea se desfășoară foarte variat. Primoinfecția subclinică, deseori autovindecabilă, poate evolua spre focare latente, vreme îndelungată sau definitiv, sau spre forme supraacute, acute, subacute sau cronice, cu localizări în diverse organe sau cu generalizare. Aceste caractere trebuie avute în vedere în orice suspiciune de infecție tuberculoasă, pentru a putea desfășura rațional tot complexul de metode nespecifice și mai ales specifice de diagnostic, în vederea stabilirii localizării, gradului de activitate și pronosticului apropiat și îndepărtat.

Data fiind complexitatea problemei, nu se poate trasa o metodologie univocă de comportament, valabilă pentru toate posibilitățile, ci trebuie cunoscute — pe de o parte — regulile generale actuale de diagnostic, terapie și profilaxie, iar — pe de altă parte — modul lor de adaptare la fiecare caz particular, cit mai bine definit.

Odată cu regresul tuberculozei, căpătând o importanță crescândă — deocamdată încă redusă — *infecțiile produse de micobacterii atipice*, greu de diferențiat clinic și radiologic de tuberculoza comună, dar cu particularități de diagnostic etiologic și terapie. Aceste micobacterii, deseori saprofite, se găsesc în sol, apă și la diverse animale și la om la care produc infecții pulmonare, ganglionare sau cutanate. Forma pulmonară cea mai frecventă este produsă de *M. Kansasii* (grupa I, în clasificarea lui Runyon) și *M. Avium* (grupa a III-a), uneori asociate cu *M. tuberculosis* sau cu *M. bovis*. Infecția este produsă prin praf contaminat și afectează mai ales persoane din mediul urban de peste 50 ani, practic niciodată copiii. Sînt expuse mai ales persoanele cu pneumopatii cronice (de exemplu, pneumoconioză). Contagiozitatea interumană este mică. Boala evoluează relativ benign, rareori diseminat.

Diagnosticul de tuberculoză pulmonară este deseori sugerat de unele manifestări clinice, mai ales cînd acestea apar într-un context epidemiologic și anamnestic evocator: contacte cu bolnavi de tuberculoză pulmonară sau cu manifestări anterioare compatibile cu această infecție (pleurezii, sterilitate inexplicabilă, adenopatii, viraje ale IDR cu P.P.D. etc.).

Manifestările inițiale sînt de obicei necaracteristice: subfebră prelungită sau intermitentă (așa-numitele „gri-

pe“ repetate), transpirații, scăderea apetitului și a greutății corporale, astenie, alterarea lent progresivă a stării generale. La acestea se alătură, pe parcurs, manifestări respiratorii discrete, tuse iritativă („bronșită“ cronică sau recidivantă), apoi expectorație mucoasă, mucopurulentă sau hemoptoică, raluri umede localizate. Boala poate fi multă vreme neglijată sau confundată cu alte boli respiratorii infecțioase sau neinfecțioase.

Tuberculoza pulmonară miliară începe la fel, dar agravarea este mai rapidă, boala luînd un aspect sistemic sever, cu febră mare, insuficiență respiratorie progresivă, splenomegalie, hepatomegalie moderată și se însoțește — uneori repede — de localizări diverse, cea mai caracteristică fiind meningita.

La bătrîni și persoane imunodeprimăte prin diferite boli de fond sau terapii agresive, tuberculoza miliară evoluează sub forma sa *areactivă* (anergică, „criptică“, septicemia tuberculoasă foarte acută sau foarte gravă), care nu sugerează o boală respiratorie. Leziunile histologice sînt aici necrotice, fără sau doar cu o redusă reacție celulară, putînd lipsi aspectul gigantofolicular caracteristic din ficat, splină, ganglioni abdominali, măduvă osoasă. Rar se depistează granulatii miliare în plămîni și pe coroidă. Determinările meningiene lipsesc aproape constant. În leziuni se găsesc foarte mulți *M. tuberculosis*. Boala este de obicei expresia unei primoinfecții fulgerătoare, mai rar a reactivării unui focar vechi. Aspectul clinic este de febră inexplicabilă, uneori mică sau intermitentă, alteori mare, septicemică, cu evoluție rapidă spre moarte. Boala rămîne deseori nedagnosticată în cursul vieții, fiind depistată doar prin examene histologice atente.

Examenenele radiologice pulmonare ocupă locul prim în depistarea determinărilor pulmonare, dar ele — nefiind patognomonice — nu constituie decât etapa care trebuie să declanșeze aplicarea investigațiilor bacteriologice de confirmare a etiologiei tuberculoase. Limitele examenului radiologic constau în faptul că nu există aspecte absolut patognomonice pentru tuberculoză, imagini asemănătoare putând fi determinate de numeroase alte cauze infecțioase sau neinfecțioase (de exemplu, aspectul miliar recunoaște peste 100 etiologii diverse!). Apoi, determinările pulmonare pot fi foarte discrete, necaracteristice, instalate tardiv (în suspi ciunea de miliaria, examenenele trebuie repetate la intervale de 5—6 zile) sau pot lipsi cu totul (tuberculoza miliară areactivă).

Foarte sugestive pentru tuberculoză sînt aspectele: complex primar (infiltrat însoțit de adenopatie), infiltrat apical sau subclavicular persistent, progresiv și cu tendință la excavare, aspect miliar mai accentuat în lobii superiori, adenopatie hilară sau mediastinală, lobită, leziuni cronice fibrocazeoase, cavitare, calcificate, fibroze vechi în focar, participare pleurală actuală sau sechelară ș.a. O mare semnificație are dinamica — lent sau rapid progresivă — a acestor leziuni la examene succesive, fapt care le distinge de multe alte etiologii.

Bronhoscopia ajută mult diagnosticul de tuberculoză bronșică prin aspectul macroscopic și, mai ales, prin procurarea de material (aspirat, cu sau fără periaj, puncție ganglionară, biopsie) pentru examenenele citologice, histologice și bacteriologice.

Alte examene clinice și paraclinice de specialitate depistează determi-

nări organice care pot fi puse în relație etiopatogenică cu boala pulmonară actuală. Astfel sînt explorările urogenitale și mai ales examenul fundului de ochi, util în diagnosticul tuberculozei hematogene, dar și în alte forme, atunci cînd evidențiază tuberculi coroidieni. Aceștia se prezintă sub forma cîtorva noduli mici alb-cenușii, care apar pe o arie de cca 2 diametre în jurul papilei, mai frecvent pe partea temporală, cu margini neregulate, uneori cu mici hemoragii în jur, arterele trecînd pe deasupra lor. Oftalmoscopia trebuie făcută cu perseverență în toate cazurile suspecte de tuberculoză. Laparoscopia este utilă în diagnosticul tuberculozei miliare, mai ales al celei areactive cu pancitopenie, permițînd evidențierea granulațiilor alb-gălbui caracteristice pe suprafața ficatului și totodată efectuarea biopsiei hepatice țintite.

Examenenele nespecifice de laborator au, de cele mai multe ori, o valoare redusă. Leucograma și V.S.H. sînt modificate nesemnificativ. Excepție fac unele cazuri de tuberculoză miliară, mai ales areactivă, în care se pot găsi anomalii hematologice importante (pancitopenie, reacție leucemoidă, monocitoză, sindroame mielocitoblastice), anomalii care pot sugera la un bolnav febril și posibilitatea unei tuberculoze hematogene. Examenul sumar de urină poate orienta spre o eventuală tuberculoză renală (albuminurie, piurie fără bacterii comune, hematurie).

Intradermoreacția cu P.P.D. are valoarea maximă diagnostică atunci cînd este surprins virajul recent (infiltrație cu diametrul transversal mai mare de 6 mm). Ea este principala metodă de depistare a primoinfecției subclinice, mai ales la nevaccii.

nați cu B.C.G. În celelalte cazuri, IDR poate pleda numai pentru evoluțivitatea unei leziuni, în cazul unei reacții intense, hiperergice (indurație cu diametrul mai mare de 10 mm, pe fond hiperemic), citită la 2—7 zile.

O importanță mai mare are IDR cu antigene (senzitive) preparate din micobacteriile atipice. Ea trebuie aplicată în formele pulmonare suspectate de această etiologie: evoluție nesatisfăcătoare cu chimioterapia obișnuită antituberculoasă, caractere culturale particulare ale agentului izolat, IDR la P.P.D. negativă.

Investigațiile bacteriologice trebuie să confirme etiologia micobacteriană. Nu va fi precupețit nici un efort în această direcție, date fiind consecințele foarte importante terapeutice și profilactice. Ele oferă singura posibilitate de diagnostic în tuberculozele bronșice lipsite de condensări pulmonare.

Bacterioscopia pe frotiuri colorate Ziehl-Neelsen se face întâi pe produsul nativ: spută, aspirat bronșic simplu sau după periaj, aspirat gastric, lichid pleural, puroi din diverse supurații cutanate sau otice, urină, fragment hepatic scos prin puncție biopsie, lichid cefalorahidian etc. În cazurile negative se folosesc metode de omogenizare (cu acetilcisteină, hidroxid de sodiu, Zephiran, laurilsulfat de sodiu) și concentrare (centrifugare, flotație). Bacterioscopia este ușor de făcut și furnizează rapid rezultate cantitative care pot ghida imediat terapia și permit controlul eficienței și aprecierea duratei necesare a izolării bolnavului. Ea nu poate însă diferenția *M. tuberculosis* de micobacteriile atipice patogene și de cele saprofite care pot fi găsite în unele produse. Bacterioscopia fluorescentă este mai economică și are un randament superior. În toate

cazurile, examinarea frotiurilor trebuie făcută timp de cca 20 min., bacilii putând fi deseori foarte rari.

Culturile repetate trebuie să completeze întotdeauna bacterioscopia. Ele se fac din sputa proaspăt recoltată dimineața, lichidul de spălătură gastrică sau alte produse oligobacteriene: din sînge menstrual, din măduva osoasă (în miliarie), din urină, puroi etc. Culturile se fac în general pe medii — ca Löwenstein-Jensen sau Petroff modificat — care dau rezultate în 2—4 săptămîni. Efectuate pe culturi celulare, culturile se pare că pot să dea rezultate în cîteva zile. Inocularea la cobai este indicată doar pentru produsele de foarte mare importanță și pentru cele masiv contaminate cu alte bacterii. Animalele trebuie să fie anterior sănătoase. Rezultatele se obțin în 6—8 săptămîni.

Cultivarea permite diferențierea micobacteriilor atipice (cresc mai repede, la 25°C, uneori și pe medii uzuale, sînt cromogene, au structură antigenică specifică) și — mai ales — efectuarea antibiogramei care este obligatorie în recidive.

Serologia nu s-a dovedit utilă (reacția Middlebrook-Duhos ș.a.). Recent s-au înregistrat rezultate încurajatoare prin cercetarea imunofluorescentă a anticorpilor.

Examenul histologic al biopsiilor bronșice, medulare, renale, uterine și mai ales hepatice (în miliaria tuberculoasă, mai cu seamă în forma areactivă) completează foarte util mijloacele de diagnostic.

Terapia tuberculozei dispune azi de numeroase chimioterapice, tuberculostatice și tuberculoide, care au schimbat radical și chiar au înlocuit multe dintre atitudinile clasice: tratamentele nespecifice prelungite cu repaus strict la pat, hiperalimentația,

vitaminoterapia, spitalizarea și concediile medicale de luni/ani, colapso-terapia pulmonară medicală sau chirurgicală, terapia locală a caverne-
lor, ablația chirurgicală. Practic, această boală nu mai face parte actualmente din grupul celor cronice.

Tratamentul antibacterian duce la o scădere mare a populației bacteriene, permițând macrofagelor să lichideze majoritatea bacteriilor rezistente, un număr mic rămânând totuși timp nelimitat intracelular, în stare de latență. Obiectivele terapiei sînt: în primoinfecțiile recente și tuberculozele minime — suprimarea riscului statistic de reactivare, iar în cele evolutive — vindecarea. Principalul ghid în conducerea tratamentului sînt criteriile bacteriologice.

Planul terapeutic trebuie făcut de specialiști, individualizat în funcție de: forma clinică, particularitățile anatomopatologice, masa microbiană și sensibilitatea ei la chimioterapice, vîrsta, starea generală și cea a ficatului, rinichiului, măduvei osoase și altor organe și aparate, toleranța la medicamente, posibilitățile de supraveghere a aplicării terapiei și de control al eficienței, considerentele epidemiologice ș.a. În formele grave, tratamentul trebuie început imediat, oriunde, preferabil după recoltarea produselor patologice pentru culturi, urmînd să fie continuat în unități specializate.

Principiile generale ale chimioterapiei antituberculoase sînt: evaluarea inițială a bolnavului, a bolii și infecției, preferarea drogurilor bactericide, folosirea asocierilor de 2—3 antibiotice pentru limitarea neajunsurilor rezistenței, administrarea în doză unică pentru obținerea de concentrații mari în focar timp de 6—8 ore, administrarea zilnică pe o perioadă de 1—2 luni, apoi intermitent — de

2 ori pe săptămînă — pînă la 12—16 luni, supravegherea continuă a eficienței și a eventualelor efecte adverse și corectarea schemelor în funcție de acestea.

Fiecare tulpină de *M. tuberculosis* este compusă dintr-un mozaic de indivizi, cu sensibilitate variată la chimioterapice, printre care și o proporție mică, relativ stabilă, de mutante rezistente. Asocierea de 2—3 chimioterapice administrate corect asigură aproape complet vindecarea cazurilor recente, fără recăderi. Principala cauză de eșec este neglijența bolnavului în ceea ce privește urmarea tratamentului, fapt care duce la o rezistență secundară, prin trierea mutantelor rezistente care sînt într-un număr absolut cu atît mai mare cu cît populația microbiană este mai bogată. Eșecul terapiei se datorește rareori altor cauze ca: rezistență primară, concentrații insuficiente de chimioterapice (posologie prea redusă, metabolizare exagerată a drogului, cum se produce la acetilatorii rapizi de HIN), întrerupere a terapiei din cauza efectelor adverse etc.

Plan terapeutic general. În infecțiile primare, alegerea inițială a chimioterapicelor se face după una din schemele obișnuite, iar în recăderi se folosesc aceleași scheme sau altele, în funcție de ultima antibiogramă. Nu este posibilă o standardizare a schemelor, dar cele generale mai larg folosite sînt cele indicate mai departe*. Se preferă întotdeauna chimioterapicele majore (sînt bactericide, mutantele rezistente sînt puține, efectele adverse rare). Cele de rezervă se folosesc doar ca releu, în continuarea celor majore și în caz de efecte toxice sau de rezistență (tabelul 7.X.).

* Consultați Ordinul Ministrului Sănătății Nr. 31 din 22. I. 1977 — Buletinul Ministerului Sănătății nr. 2, pag. 1

Chimioterapice majore și de rezervă

Chimioterapice		Proporția de mutante rezistente	Acțiune		Acțiune pe micobac- terii atipice	Posologie		
			Bacteri- cidă	Bacte- riosta- tică		Adulți		Copii zilnic (mg/ kilocorp)
						zilnic (mg/ kilocorp)	intermitent (mg/kilo- corp)	
Majore	Rifampicină (<i>Sinerdol</i>)	10 ⁻⁸	+	(+)	+	8—10	10—15 (20—30)	10—15
	Izoniazidă	10 ⁻⁵ —10 ⁻⁷	+	(+)	— (de obicei)	5	10—15	5—10
	Etambutol	10 ⁻⁵ —10 ⁻⁷	(+)	+	+ (de obicei)	25 (60 de zile) apoi 15	50 (100)	15—25
	Streptomicină	10 ⁻⁶	(+)	+	— (deseori)	15	15—20	20—40
De rezervă	PAS	10 ⁻⁴ —10 ⁻⁵	—	+	+ / —	200—300		200—300
	Etionamidă	10 ⁻⁵ —10 ⁻⁶	(+)	+	+ / —	10—15	15	15—40
	Pirazinamidă	10 ⁻²	(+ ?)	+	— (deseori)	30—(50)	50 (90)	30—40
	Cicloserină (<i>Tebemicin</i>)	10 ⁻²	(+)	+	+ / —	12—15		20
	Tiocarlid		—	+	+ / —	100		100

Tabelul 7.X.

(de rețen) folosite în tuberculoză

Nr. prizelor pe:		Durata terapiei conti- nue (luni)	Efecte adverse					Supraveghere	Observații
24 ore	săptămă- nă (te- rapie dis- continuu)		Aler- gice, cuta- nate	Gastro- intesti- nale	Hepa- tice	Renale	Neurolo- gice		
1	2	2-3 (6)		±	+	(+!)		Icter Transaminaze Diureză	Accidente uneori grave cu doze mari și mai ales cu trata- mente intermitente, sau la reluarea lor
1	2	12-24	±	±	+		+ poline- vrite (con- vulsii)	Examen neu- rologic Icter Transaminaze	Asocierea de pirido- xină 40-125 mg la fiecare priză scade efectele toxice
1	2 (1)	6-12					+ nevrită optică	Cîmp vizual, perceperea culorilor Fund de ochi Probe acusti- co-vestibulare	Nevrita optică este reversibilă dacă te- rapia este suspen- dată precoce Doza maximă se aplică în priză uni- că săptămînală
1	2	2-3 (4)				(±)	+ nervul acusti- co-ves- tibular	Probe acusti- co-vestibulare	
per os: 2-3 i.v.:1		4-6	+	+	(±)	(±)	+	Vărsături	Toleranță slabă per os Iritant intravenos, în tratament pre- lungit
1 (2-3)	2	6-12		+	(+)		+	Icter Transaminaze	Primele 10 zile, doza zilnică este 1/2 din cea uzuală. Pentru supozitoare doza este cu 50% mai mare
1	2 (1)	6-12	(±)	(±)	+			Icter Transaminaze	Doza maximă se aplică în priză unică săptămînală
2-3		6	(±)	(±)			+	Examen neuro- psihic, EEG	
1				(±)					

Terapia inițială trebuie să fie intens bactericidă. Ea se face cu 2, sau mai bine cu 3 chimioterapice asociate, administrate zilnic, evitându-se asocierea de droguri asemănătoare chimic sau cu toxicitate asemănătoare, cum sînt cele din grupul streptomycină — capreomicină — kanamicină — viomicină, grupul etionamidă — protionamidă sau grupul tio-carlid-tioacetazonă. Terapia inițială, independentă de localizarea sau gravitatea infecției, durează 2—4 luni. În cursul ei se fac repetate controale (la 2—4 săptămîni) ale efectelor adverse (examen clinic general și neurologic, oftalmologic, transaminaze, hemogramă, examen de urină). Bolnavul este spitalizat doar cîteva săptămîni sau pînă la negativarea sputei care se produce în 90—95% cazuri în primele 1—3 luni de tratament.

Asocierile cele mai folosite sînt: izoniazidă + rifampicină + etambutol (sau etionamidă), izoniazidă + etambutol + streptomycină, rifampicină + etambutol + etionamidă. Fiecare priză de izoniazidă se asociază cu piridoxină (40 mg) pentru scăderea efectelor toxice. PAS-ul se administrează în 2 prize/24 ore *per os* sau într-o perfuzie intravenoasă.

Urmează *faza de întreținere* (stabilizare), în care se folosește o asociere de 2 chimioterapice (renunțându-se la etambutol sau la rifampicină, cea mai activă, dar și cu multe efecte adverse), în administrare intermitentă (de 2 ori pe săptămîină), metodă preferabilă în această fază, cu rezultate similare administrării continue. În această perioadă, controlul de laborator al efectelor adverse se face mai rar (la 4—6 săptămîni). Eficiența terapiei se verifică prin frotiuri și culturi efectuate la 4 și 6 luni și apoi la

fiecare 3 luni, pînă la cel puțin 6 luni după întreruperea terapiei. Uneori se mai găsesc 1—2 colonii timp de 2—3 luni chiar la bolnavii care au răspuns satisfăcător. Această fază durează încă 2—12 luni, în funcție de forma anatomoclinică, densitatea microbiană, răspunsul clinicoradiologic și de laborator. Tratamentele scurte — de 6 (12) luni — cu asociere de 3 chimioterapice, incluzînd izoniazidă și rifampicină administrate zilnic, dau de obicei rezultate comparabile cu cele mai lungi. Cele mai multe recăderi apar în primele 12 luni de la suprimarea tratamentului și sînt produse aproape întotdeauna de bacterii sensibile.

Asocierile duble, mai frecvent folosite în faza de stabilizare sînt: izoniazidă asociată cu etambutol, rifampicină, etionamidă, pirazinamidă, streptomycină sau PAS.

Uneori urmează și o *fază finală*, cu un singur antibiotic, pînă la un total de 18—24 luni.

Schemele terapeutice ale diferitelor forme clinice de tuberculoză pulmonară variază ca durată și intensitate.

Tuberculoza pulmonară comună, evolutivă clinic, radiologic și bacteriologic, prezintă o populație microbiană bogată, de cel puțin 10^8 — 10^9 bacterii într-un infiltrat mai mare de 1 cm², mai ales dacă este și excavat. Boala se declară și se izolează pînă la negativarea sputei. Fazele terapiei sînt conduse pe criterii bacteriologice.

În faza inițială, denumită și „a antibiogramelor”, terapia trebuie să fie intens bactericidă, cu o asociere de 3 antibiotice bactericide, administrate cu o oră înaintea micului dejun, pe timp de cea 8 săptămîni cînd obținerea antibiogramelor permite

eventuala corectare a schemei inițiale (de obicei izoniazidă+rifampicină+etambutol).

Faza următoare, „a negativării” (obținută în prima fază) cuprinde doar 2 antibiotice, renunțându-se la etambutol sau la rifampicină. Lunar, se întrerupe tratamentul 48 de ore și, în dimineața următoare, se prelevează spută sau suc gastric, efectuându-se 2 culturi. La culturile pozitive se face și antibiogramă. Incapacitatea de lucru a bolnavului durează până la sterilizarea culturilor, realizabilă în cca 90% din cazuri în 1—3 luni, perioadă în care bolnavul este internat.

Faza „sterilizării” se extinde până la 12—18 (24) luni și se face cu un singur chimioterapic (izoniazidă). Se continuă efectuarea a câte 2 culturi pe lună, până ce se obțin 4 culturi negative. În recidive, se reia tratamentul ca la început cu schema adaptată după antibiogramă.

Tuberculoza pulmonară minimă este caracterizată prin prezența unor calcifieri sau noduli apicali descoperiți radiologic, fapt care denotă depășirea barierei ganglionare de către infecție și nu o cicatrizare. Aceasta comportă un risc de tuberculoză evolutivă ulterioară în cca 10% din cazuri. Riscul este aici de cel puțin 80 de ori mai mare decât la persoanele cu IDR pozitivă la P.P.D., dar care sînt normale radiologic. În aceste leziuni bacilii sînt puțini, cu risc mic de mutante rezistente. Se administrează izoniazidă (5 mg/kilocorp/24 de ore la adulți, 10—15 mg/kilocorp/24 de ore la copii), pe timp de 12—14 luni, eventual asociind încă un chimioterapic în primele 6—8 luni.

Primoinfecția tuberculoasă apare de obicei la copii și tineri înainte de

25 de ani. Ea se depistează prin surprinderea unui viraj tuberculinic recent sau găsirea unei IDR pozitive la P.P.D. la un tînăr. Examenul radiologic este foarte frecvent negativ. Această infecție comportă un risc mare de diseminare, cu dezvoltarea unei tuberculoze postprimare pulmonare sau extrapulmonare, necontrolabilă de către reactivitatea organismului. De aceea se impune o profilaxie a riscurilor printr-o chimioterapie precoce, făcută după o schemă similară cu cea aplicată în tuberculoza pulmonară minimă.

În suspiciunea de tuberculoză **miliară areactivă** la bătrîni sau la imunodeprimați se poate face o terapie de probă cu o asociere de 3 sau 2 chimioterapice active numai pe *M. tuberculosis* (nu rifampicină, streptomycină sau cicloserină) care este semnificativă dacă duce la defervescentă și la ameliorarea stării generale în 7—14 zile.

În tuberculozele **miliare** cu stare generală gravă se poate asocia prednison 1—1,5 mg/kilocorp/24 de ore, zilnic, timp de 2—3 zile și apoi o dată la 2 zile, administrat în doză unică dimineața, pe o durată de 2—3 săptămîni. Se grăbește astfel defervescenta, ameliorarea stării generale și revenirea apetitului. În celelalte cazuri, corticoterapia este contraindicată.

Micobacteriile atipice au o antibiogramă variabilă. Majoritatea (cu excepția grupei IV) sînt sensibile la rifampicină și cicloserină, dar deseori sînt rezistente la multe din celelalte chimioterapice antituberculoase.

Terapia chirurgicală are în prezent indicații restrînse: ablația în manșon

a unei stenoze bronșico cicatriceale sau a unui plămân distrus prin leziuni bronșico avansate.

Tratamentul etiologic permite actualmente sterilizarea oricărei leziuni, indiferent de întinderea ei, cu sechele funcționale minime. Sechelele radiologice sterilizate nu justifică intervenția chirurgicală decât în cazurile amintite.

Profilaxia nespecifică a tuberculozei se face prin declararea tuturor infecțiilor noi, ancheta epidemiologică și izolarea bolnavilor cu spută cu bacterioscopie pozitivă sau chiar negativă dacă leziunile au depășit virfurile sau sînt excavate. Bolnavii care au bacterioscopia negativă dar culturile pozitive pot fi considerați ca necontagioși și tratați ambulatoriu. Microradiografiera sistematică a întregii populații este o metodă de utilitate demonstrată, dar destul de costisitoare.

Profilaxia specifică se face prin vaccinarea cu BCG a nou-născuților și a școlarilor cu IDR la P.P.D. negativă. Ea scade incidența îmbolnăvirilor cu cca 80%, dar se observă uneori o creștere a incidenței infecțiilor produse de micobacterii atipice. Chimioprevenția cu izoniazidă se aplică persoanelor neinfectate, dar cu riscuri foarte mari în acest sens: copiilor cu IDR negativ la P.P.D., în focarele de tuberculoză (pe timp de 3 luni, apoi repetarea IDR), bolnavilor de silicoză gradul II și III (2 luni din 3, toată viața). Bolnavilor cu boli imunodeprimante sau sub tratament cu corticosteroizi și care au sechele de tuberculoză cu IDR la P.P.D. negativă li se face profilaxie cu izoniazidă, 300 mg/24 ore, zilnic, timp de 1 an de zile.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Anastasatu C., Bercea O., Kaufman S. — Terapia tuberculozei pulmonare, Ed. medicală, București, 1973.
- * * * — Aspects actuels du traitement de la tuberculose. Table ronde, *Méd. Hyg.*, 1975, 33, 1 781.
- * * * — Controlled clinical trial of four short-course (6 month) regimen of chemotherapy for treatment of pulmonary tuberculosis. East african british medical research council. Third report, *Lancet*, 1974, 2, 237.
- Favez G. — Les bases rationnelles du traitement de la tuberculose, *Schweiz. med. Wschr.*, 1971, 101, 203.
- Favez G. — Le traitement de la tuberculose pulmonaire, pléurale et vertébrale, *Schweiz. med. Wschr.*, 1973, 103, 1 057.
- Graffenried B. — Areaktive Miliartuberkulose und Panzytopenie. *Schweiz. med. Wschr.*, 1973, 103, 1 177.
- Jentgens H. — Medikamentöse Behandlung der Tuberkulose, *Dtsch. med. Wschr.*, 1974, 99, 1 627.
- * * * — Miliary tuberculosis: a changing pattern, *Lancet*, 1970, 1, 985.
- Pinsker K., Koerner S. — Chemotherapy of tuberculosis, *Amer. J. hosp. Pharm.*, 1976, 33, 279.
- Sors C., Grosset J., Guillet P. — Traitement actuel de la tuberculose, *Méd. Prat.*, 1976, 626, 53.

7.25.3.2. MICOZELE ȘI PSEUDOMICOZELE PULMONARE

Micozele pulmonare — principala expresie a micozelor profunde (sistemic) — sînt boli rare, foarte grave deseori. Ele trebuie diagnosticate etiologic precis, pentru a beneficia de terapia antimicotică care devine din ce în ce mai largă și mai eficientă. Incidența acestor boli este în creștere lentă, datorită lărgirii numărului de bolnavi cu receptivitate crescută la fungii oportuniști (persoane imunodeprimante prin vîrstă, boli cronice de fond sau prin diverse terapii agresive). Creșterea deplasărilor la

mari distanțe faco tot mai posibilă apariția unor boli produse de fungi existenți doar în unele zone geografice extraeuropene.

Din cei circa 80 000 de fungi cunoscuți în natură, doar puțini sînt potențial sau constant patogeni pentru om (tabelul 7. IX.).

Unii dintre aceștia din urmă sînt ubicuitari, saprofiți obișnuiți ai mucoaselor și tegumentelor, devenind patogeni doar ocazional (fungi oportuniști). Ei determină *micoze secundare (endogene)*, în cazul slăbirii rezistenței organismului-gazdă. Alții se găsesc doar în mediul exterior, trăind ca saprofiți în sol și pe diverse materii organice, mai ales în zonele geografice cu condiții de căldură și umiditate propice din afara Europei. Pătrunși în organism ca spori, ei devin paraziți și determină fie *micozele primare (exogene) tropicale* — foarte rar întâlnite în Europa sub forma cazurilor importate — fie *micozele primare autohtone*.

Unii fungi au o poziție intermediară, producînd *micoze mixte, exogene și endogene*.

Marea majoritate a acestor agenți sînt *fungi veritabili*. Ei cresc lent pe medii speciale, la temperaturi mai mici de 37° și sînt dimorfi, crescînd în diferite condiții *in vivo* sau *in vitro* fie sub formă unicelulară de levură, fie sub formă de micelii cu spori asexuați. Fungii sînt sensibili numai la chimioterapicele antifungice.

Unele microorganisme, cum sînt *Actinomyces*, *Nocardia*, *Streptomyces*, sînt însă *adevărate bacterii*. Ele se înmulțesc prin diviziune, sînt uneori acidorezistente ca micobacteriile, cresc pe mediile uzuale și nu pe cele speciale pentru fungi, sînt sensibile la fagi și la antibioticele antibacteriene. Au însă și unele caractere de fungi: for-

mează micelii ramificate și produc boli asemănătoare cu micozele. Bolile produse de acești agenți de tranziție seamănă cu micozele, dar au o terapie diferită, ele fiind numite de unii autori *pseudomicoze*.

Infectarea plămînului se produce prin aspirarea sporilor din aer, a fungilor saprofiți din cavitatea orală sau — mai rar — prin diseminare hematogenă. Micozele profunde nu se transmit interuman, apărînd aproape întotdeauna sporadic.

Infecția micotică determină un spectru foarte larg clinic, de la foarte numeroasele infecții subclinice autorezolvabile, trecînd prin formele cutanate sau viscerale localizate, la cele diseminate, fiecare cu evoluție mai frecvent prelungită, cronică, dar — la persoanele foarte imunodeprimite — și cu evoluție acută.

Diagnosticul prezumtiv de micoză pulmonară se pune prin găsirea unor aspecte clinice, epidemiologice și radiologice neîncadrabile — în ansamblul lor — în pneumopatiile de cauză cunoscută comună.

Clinic, nu există manifestări caracteristice pentru micoze, boala putînd simula pneumoniile interstițiale, tuberculoza în toate formele ei, supurațiile pulmonare, determinările pleurale, bronșita spastică, carcinomul bronșic sau chistul hidatic pulmonar. Sugestivă poate fi evoluția prelungită, rareori acută (în cazul septicemiilor cu *Candida albicans* la sugari prematuri) și sputa hemoptoică. În actinomicoză, sputa poate conține „granulații de sulf”, pînă la 3 mm diametru, care pot fi însă confundate cu formațiuni similare de altă origine. Pe torace — în dreptul condensării pulmonare — precum și pe alte zone tegumentare în rarele actinomicoze hematogene, pot fi găsiți noduli sau tume-

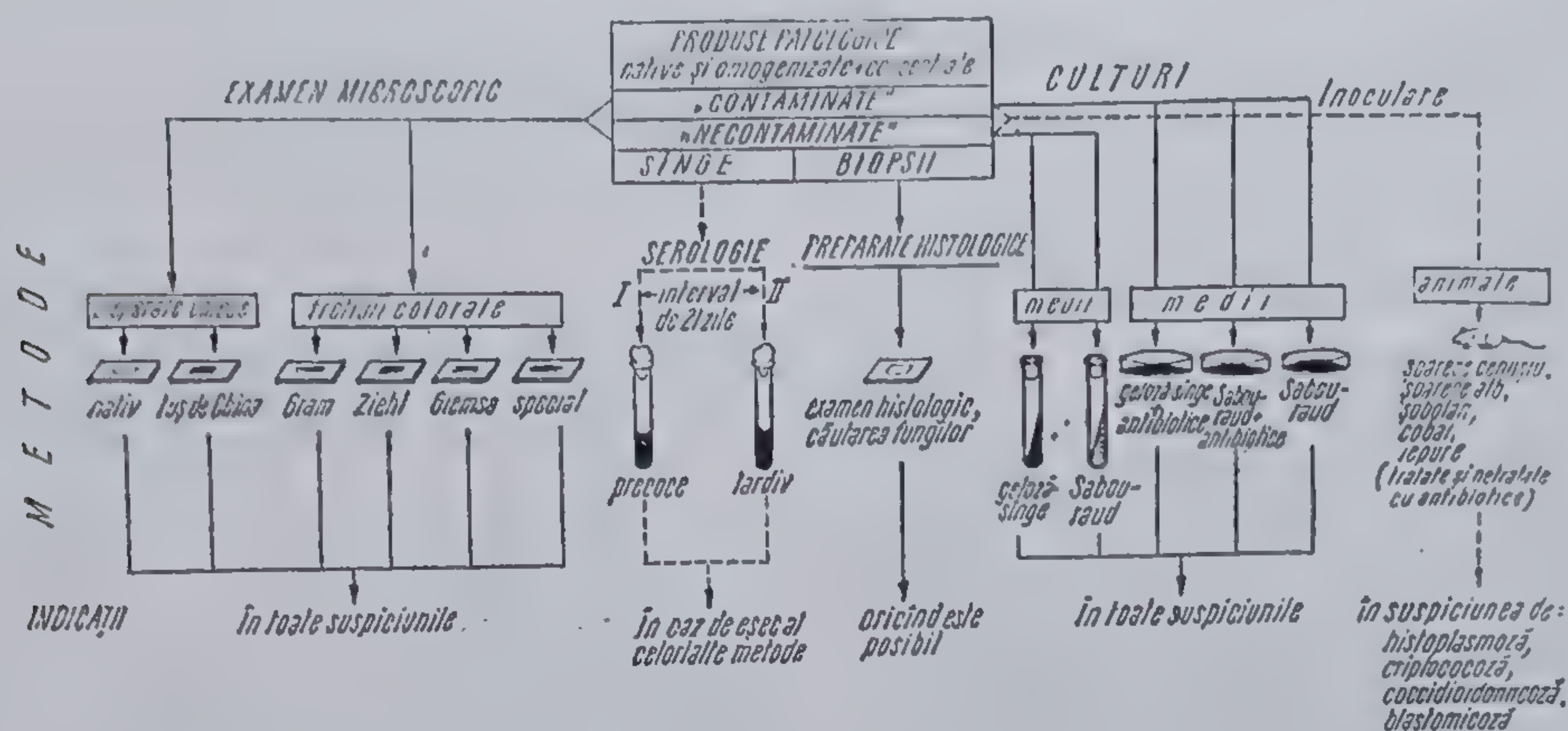


Fig. 7.7. — Diagnosticul de laborator al micozelor și pseudomicozelor pulmonare și sistemice.

Etape: —> obligatorii; - -> facultative.

Produse patologice „contaminate” (în mod normal plurimicrobiene): spută, spălătură bronșică, exsudate, puroi, urină, țesuturi de la necropsie. Recoltarea se face „curat”, cu și fără adaos de antibiotice (împotriva florei bacteriene asociate) la produs.

Produse patologice „necontaminate” (în mod normal amicrobiene): lichid cefalorahidian, lichid pleural, lichid de puncție toracică, țesut scos prin biopsii, sânge. Recoltarea se face steril, fără adaos de antibiotice.

facții dure, dureroase, nesupurate. Găsirea unor determinări cutanate, osoase, articulare, hepatice, splenice, renale, cerebrale, meningiene, endocardice, cu evoluție acută sau prelungită, întărește — în general — suspiciunea de micoză diseminată.

Sugestiv este — în cazul micozelor endogene secundare — terenul debilitat prin boli cronice de fond (diabet, neoplasme, hemopatii maligne), prin corticoterapie sau prin antibioticoterapie prelungită. Pentru micozele exogene tropicale este foarte sugestivă anamneza epidemiologică (călătorii la tropice etc.).

Nici aspectul radiologic nu este caracteristic, putându-se găsi imagini în focar — unilaterale sau bilaterale — de condensare net delimitată sau difuză, excavate sau nu, uneori cu participare

pleurală sau — rareori — imagini diseminate miliare sau difuze. Leziunile progresează de obicei lent și deseori se necrozează, abcedează și se excavază. Vindecarea se produce deseori prin calcifiere. În histoplasmoză, boala este exprimată deseori doar prin calcifieri pulmonare găsite la persoane cu IDR negativă la P.P.D. În aspergiloza pulmonară se poate întâlni aspectul caracteristic, dar inconstant, de condensare înconjurată de o zonă clară semilunară.

Confirmarea diagnosticului se face prin metode microbiologice, histologice și imunologice (fig. 7.7.). Precizarea etiologiei este absolut necesară pentru alegerea terapiei antimicotice potrivite. Examenul de laborator nespecific nu ajută diagnosticul de infecție fungică.

Evidențierea fungilor — microscopic sau prin culturi — este metoda cea mai prețioasă. Ea este decisivă în cazul micozelor exogene, dar rezultatele trebuie prudent interpretate în micozele endogene și mixte (endogene-exogene), ai căror agenți etiologici pot fi găsiți și în mod normal în produsele cu o floră saprofită variată, cum este sputa sau lichidul de spălătură bronșică. Rolul patogen al fungilor endogeni găsiți este atestat de evidențierea repetată a aceluiași fung în cantitate mare (de exemplu, mai mult de 50 000 de candida/ml spută) în același produs și — argumentul cel mai puternic — de demonstrarea invadării fungice a țesuturilor obținute prin biopsie sau de la necropsie. Găsirea fungilor și în alte produse care sînt în mod normal sterile (lichid pleural sau cefalorahidian) este decisivă pentru diagnostic.

Se examinează micologic sputa, lichidul de spălătură bronșică sau gastrică, lichidul pleural, dar — în cazurile presupuse a fi generalizate — și urina, L.C.R., materiile fecale, puroiul, exsudatele, revărsatele, fragmentele de țesut.

Diagnosticul de laborator începe la patul bolnavului prin *recoltarea cu deosebită grijă a sputei*, obținînd colaborarea bolnavului, pentru a se evita, pe cît posibil, contaminarea produsului provenit din profunzimea plămînului cu flora nazofaringiană și orală. Se perie bine dinții, se scot protezele dentare mobile, se clătește gura repetat și se elimină secrețiile nazale. Cea mai potrivită este prima cantitate de spută expectorată dimineața. Produsul este transportat imediat la laborator sau — la nevoie — păstrat pînă atunci la +4°C, evitînd uscarea prin adaosul unei mici cantități de soluție cloruro-sodică izotonică sterilă. Inhibarea creș-

terii excesive a bacteriilor de însoțire se realizează prin adăugarea de penicilină (20 U.I./ml) și streptomycină (40 μg/ml) — nu în cazurile suspectate a fi actinomicoze sau nocardioze, infecții sensibile la aceste antibiotice — sau de cloramfenicol (0,05 mg/ml).

Examenul microscopic și macroscopic al produsului poate duce repede la precizarea etiologiei.

Se examinează întîi produsul nativ între lamă și lamelă (preparat umed), alegînd micile particule sau granule care plutesc deasupra (de obicei particule de țesut pulmonar masiv infectat). În cazul sputei mai vîscoase, se clarifică produsul amestecîndu-l pe lamă cu o picătură de hidroxid de sodiu 10%, încălzind ușor pînă dispar bulele de aer. Lichidul pleural nepurulent se centrifughează și se examinează sedimentul. Una din lame va fi examinată după introducerea, prin capilaritate sub lamelă, de tuș de China sau de negrosin care evidențiază bine, în negativ, capsula groasă a genului *Cryptococcus*. Omogenizarea sputei cu hidroxid de sodiu sau cu N-acetil-L-cisteină și concentrarea ei prin centrifugare cresc șansele de a găsi fungi pe frotiuri.

Se fac apoi frotiuri care se fixează și se colorează Gram, Giemsa, Ziehl-Neelsen (*Nocardia* este acidorezistentă) sau cu colorații speciale (PAS, Gomori, imunofluorescență etc.).

Rezultatele foarte bune dă uneori includerea la parafină a sedimentului și examinarea secțiunilor histologice colorate cu hematoxilină-eozină, metenamină-argint sau PAS.

Fungii sînt de obicei ușor de recunoscut cînd se află sub formă miceliană (filamente ramificate) sau sub formă de levuri (corpi sferici sau ovalari de 2,5—15—60 μm diametru), înmugurite sau încapsulate. Mai greu de re-

cunoscut sînt formele de mici levuri, uneori fagocitate în număr mare, cum este *Histoplasma*.

Cultivarea produselor furnizează rezultate tardiv (după 3—4 săptămîni), dar este singura care permite evidențierea fungilor în produsele cu fungi puțini, precum și identificarea prin metode complexe. Inocularea se face pe mai multe medii: geloză Sabouraud și geloză singe, fără și cu adaos de antibiotice (penicilină + streptomycină, cloramfenicol, gentamicină). Incubarea se face la 37°C și la 25—30°C (temperatura camerei) pe timp de 2—4 săptămîni, în condiții aerobe și anaerobe, avînd grijă să nu se deshidrateze mediile. Actinomicetele cresc numai pe medii uzuale (nu pe Sabouraud), și numai în anaerobioză (tabelul 7.XI.).

Inocularea la animale (preferabil la șoareci cenușii) a sputei tratate cu antibiotice se face în cazul eșecului celorlalte metode de evidențiere a fungilor, mai ales în histoplasmoză. După cel puțin 2 săptămîni pot apărea leziuni histologice și se pot evidenția fungii. Tot astfel pot fi diferențiate tulpinile patogene de cele nepatogene de *Aspergillus*.

Serologia are o utilitate limitată din cauza slabei antigenicități a fungilor, a greutății de preparare a unor antigene standardizate, a reacțiilor încrucișate frecvente (uneori și cu fungii care produc antibioticele utilizate curent), a imunodeprimării frecvente a organismului-gazdă. Totuși, titrurile înalte sau dinamica ascendentă a titrurilor anticorpilor pot sprijini suspiciunea de micoză profundă, atunci cînd evidențierea fungilor a dat rezultate negative. Se folosesc baterii de mai multe antigene.

Intradermoreacțiile se fac cu antigene polivalente specifice de grup și apoi

cu antigene monovalente specifice de tip. Ele au toate dezavantajele reacțiilor serologice. Reacția este de tip hipersensibilizare întîrziată, indurația și eritemul local apărînd după 2—5 zile de la injectare. Uneori apare, ca în tuberculoză, și o reacție de focar (tuse, creșterea expectorației) precum și una generală (ascensiune termică). Aceste reacții sînt negative la începutul bolii. 15—20% din toate persoanele au reacții pozitive pentru fungii endogeni, fără ca aceasta să aibă semnificație patologică. Utilitatea lor principală este epidemiologică, pentru studierea ariei de răspîndire a infecției. Ele persistă timp îndelungat și nu pot diferenția o infecție trecută de una actuală. Pentru diagnostic are valoare surprinderea virajului reacției (ca în tuberculoză). Reacțiile negative după cîteva săptămîni, la bolnavii neimunodeprimați, pot exclude infecția.

Examenul produselor de biopsie permite un diagnostic nespecific de leziuni granulomatoase sau unul specific — microscopic sau cultural — de evidențiere a fungilor, cu foarte mare valoare.

Antibiograma fungilor izolați se face pentru medicamentele antifungice care pot fi administrate sistemic: amfotericină B, 5-fluorocitozină, clotrimazol. Ea este utilă, dar comportă o serie de dificultăți tehnice. Cea mai indicată în practică este tehnica diluțiilor pe medii lichide sau semisolide.

Terapia este absolut necesară în micozele pulmonare evolutive, cronice sau acute, dar este contraindicată în infecțiile micotice asimptomatice, ajunse în stadiul de calcifiere sau în cele ușoare, autolimitante.

Terapia antifungică sistemică este singura eficientă. Medicamentele de contact care nu pot fi administrate sistemic (nistatina, candidicina, pimaricina)

pot fi utile uneori în aerosoli. Există o serie de dificultăți apreciabile: necesitatea folosirii unor medicamente, uneori foarte toxice, pe săptămâni și luni; sensibilitatea variată la fungistatice cu posibilitatea de selecționare a unor mutante rezistente în cursul terapiei; terenul, deseori debilitat și cu diverse afectări funcționale sau organice datorite bolii de fond. Alegerea medicamentului depinde strict de precizarea etiologiei (tabelul 7.XI.), optându-se pentru cele cunoscute ca active în boala respectivă. Controlul clinic, radiologic, micologic, serologic și antibiograma duc — după caz — la modificarea atitudinii inițiale. Antifungicele neresorbabile (nistatina, pimaricina etc.) sînt folosite *per os* pentru profilaxia diseminării candidozei intestinale. Administrarea lor favorizează vindecarea în cazurile cu focar inițial digestiv. Prin sterilizarea acestuia, organismul-gazdă poate uneori rezolva determinările pulmonare.

Amfotericina B (Fungizone) este principalul antibiotic sistemic antifungic, dar el este toxic general (febră și frisoane, mai ales în primele zile de tratament, cefalee, grețuri, vărsături, scăderea filtratului glomerular — deseori definitivă —, anemii reversibile) și iritant al endovenei. Cantitatea necesară se dizolvă în 500 ml glucoză 5%, care se perfuzează intravenos lent, în 5—6 ore. La adult se începe cu perfuzarea unei doze test de 1 mg în 20—30 min. Dacă apar febră și frison, se adaugă — în primele zile — 25—100 mg hemisuccinat de hidroclorid de intravenos (anterior, sau în același flacon) sau/și *Romergan* intramuscular. În zilele următoare se crește doza cu câte 5 mg, pînă se ajunge la cca 0,3 mg/kilocorp/24 de ore. Se determină de 2 ori pe săptămîină funcția renală, menținîndu-se ureea sub 100 mg/

100 ml și creatinina serică sub 3,5 mg/100 ml. Dacă funcția renală s-a stabilizat, se crește doza pînă la 1 mg (maxim și periculos 1,5 mg!)/kilocorp/24 ore, ca doză de întreținere ce poate fi administrată o dată la 2 zile. Perfuzarea de manitol 12,5 g după perfuzia de amfotericină B și administrarea de bicarbonat de sodiu scad mult toxicitatea renală. Întregul tratament cuprinde 2,5—4 g amfotericină B. Dacă tratamentul este întrerupt mai mult de 7 zile, se reia cu doze progresive, începînd cu 0,3 mg/kilocorp/24 ore. Dacă se asociază 5-fluorocitozină (sau rifampicină), se pot folosi doze mai mici. Amfotericina B nu trece în L.C.R., în meningitele micotice fiind necesară injectarea sa intrarahidiană.

5-fluorocitozina (Ancotil) se administrează *per os*, 150—200 (300!) mg/kilocorp/24 ore, în 4 prize. La un coeficient de epurare a creatininei mai mic de 40 ml/min. se mărește intervalul dintre doze la 12—24—48 de ore. Medicamentul este puțin toxic și are o toleranță digestivă relativ bună, trece în L.C.R., dar are un spectru de acțiune mai limitat.

Clotrimazolul (Canesten) are spectru larg de acțiune. El se administrează *per os* în doză de 60—90 mg/kilocorp/24 ore. Este puțin toxic și destul de bine tolerat, dar este încă în faza de experimentare.

Miconazolul se administrează *per os* în doză de 50 mg/kilocorp/24 ore și, eventual, 200—300 mg/24 ore intravenos. Are spectru larg de acțiune ca și clotrimazolul, dar se află încă în faza de experimentare.

Iodura de potasiu se administrează în soluție saturată (1 g/1 ml) *per os*, de 3 ori pe zi, începînd cu 3 ml/24 ore și crescînd lent, la 9—12 ml/24 ore, timp de cca 6 săptămîni.

Micozele și pseudomicozele

Micoze și pseudomicoze pulmonare		Boala			Denumire
		Denumire	Determinări pulmonare (incidență)	Alte determinări	
Primare (exogene)	Europene	Nocardioză	+++	Creier (+++), meninge, piele	<i>Nocardia asteroides</i>
		Sporotricoză	±	Piele (+++), oase, articulații, mușchi	<i>Sporotrichum schencki</i>
	Tropicale	Histoplasmoză (f. rară în Europa)	+++	Piele (±), mucoase	<i>Histoplasma capsulatum</i>
		Blastomicoză nord-americană	+++	Piele (+++), oase, articulații, viscere	<i>Blastomyces dermatidis</i>
		Paracoccidioidomicoză (blastomicoză sud-americană)	±	Ganglioni (+++), nazofaringe, intestin	<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>
		Coccidioidomicoză	+++; pleură ++	Ganglioni (+), viscere, oase, creier, meninge, piele, endocard	<i>Coccidioides immitis</i>
Secundare (endogene)		Candidiază (moniliază, candidoză)	+	Mucoase (+++); piele, tub digestiv, endocard, meninge	<i>Candida albicans</i>
		Actinomicoză	++; pleură ±	Piele (++), ganglioni, tub digestiv, anexe, pericard	<i>Actinomyces israelii</i>
		Geotricoză	+++	Colon (++)	<i>Geotrichum candidum</i>
		Aspergiloză	++	Piele (++), urechi, nas, orbite, sinusuri, creier	<i>Aspergillus fumigatus, flavus, niger, terreus</i> ș.a.
Mixte (exogene și endogene)		Criptococoză (toruloză)	++	Creier (+++), meninge, oase, piele	<i>Cryptococcus neoformans</i>
		Phycomicoză (mucormicoză)	+	Creier (+++), meninge, orbite, sinusuri, nas, intestin, tegumente	<i>Rhizopus, Absidia, Mucor</i>

- A

AB

C

Cd

Ctx

FC

= ampicilină

= amfoterleină B (Fungizone)

= clotrimazol (Bay d 5097, Canesten)

= elindamicină (Dalacin)

= Cotrimoxazol (Biseptol, Septrin)

= 5-fluorocitozină (Ancolil, Ancobon)
- H

HS

I

L

M

N
- = hamicină (Primemycin)

= 2-hidroxisilbamidină

= iodură de potasiu

= lincomicină

= miconazol

= nistatină (Stamycin)

Tabelul 7.XI.

pulmonare și sistemice

Agentul etiologic				Terapia	
Fung	Bacterie (pseudo-fung)	Morfologie în spută	Cultivare (condiții de aerobioză, mediu)	De elecție	Alternative
—	+	Micelii	Aerobă, Sabouraud, geloză-sînge	Su, P	S, T,
+	—	Nu se găsește	Aerobă, Sabouraud	AB	I (forma cutanată)
+	—	Nu se găsește	Inoculare la șoarece, aerobă, Sabouraud	AB	C, M, FC
+	—	Levuri	Aerobă, Sabouraud	AB,(chirurgical)	HS, M
+	—	Levuri	Aerobă, Sabouraud, geloză-sînge	AB,(chirurgical)	Su, M
+	—	Sferule ± endospori	Aerobă, Sabouraud	AB,(chirurgical)	Sa, C,M
+	—	Micelii, levuri	Aerobă, Sabouraud	AB	C, FC, M, N profilactic/curativ (aerosoli)
—	+	Micelii, bacili grampozitivi	Anaerobă, geloză-sînge	T,P.A, (chirurgical)	L,Cd, Ctx
+	—	Spori în formă de butoi	Aerobă, Sabouraud	I. AB	
+	—	Micelii septate, spori	Aerobă, Sabouraud	AB	C, M, Pi (aerosoli)
+	—	Levuri cu capsulă foarte groasă	Aerobă, Sabouraud, geloză, geloză-sînge	AB,(chirurgical)	H, FC, M, Su
+	—	Micelii	Aerobă, geloză, geloză-sînge	AB,(chirurgical)	I

P — penicilină
 Pi — pimafucin
 S — streptomisină
 Sa — saremicină (X 5070 C)
 Su — sulfamidă
 T — tetracilină

Actinomicoza se tratează săptămîni și luni, uneori repetat, cu penicilină G 4—6 mega U, ampicilină 4—6 g sau tetracilină 2 g/24 ore. Experiența cu lincosanide și cotrimoxazol este limitată.

Terapia chirurgicală este indicată în formele tumorale sau excavate și în stenozele bronșice care răspund greu la tratamentul medicamentos.

Tratamentul bolii de fond, cu ameliorarea reactivității are importanță mare dacă este realizabil. Uneori pare utilă stimularea nespecifică a imunității prin administrare de factor de transfer sau levamisol (*Decaris*) 1,2—2,5 mg/kilocorp/24 ore, 2 zile consecutiv pe săptămîină, timp de mai multe luni.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Balș M. și colab. — Frecvența alergiei specifice la histoplasmină la bolnavii internați în Clinica a II-a de boli contagioase, București, *Microbiologia (Buc.)*, 1961, 2, 147.
- Baum G. L., Schwarz J. — Diagnosis and treatment of systemic mycoses, *Med. clin. N. Amer.*, 1974, 58, 661.
- Bulla A., Golănescu M., Molan M. — Micoze viscerale, Ed. medicală, București, 1964.
- Bennett J. E. — Chemotherapy of systemic mycoses, *New Engl. Med. J.*, 1974, 290, 30 și 320.
- Devulder B., Tonnel A. B. — Les mycoses pulmonaires aigües. *Rev. Prat.*, 1974, 24, 3 317.
- Gaines J. D., Remington J. S. — Diagnosis of deep infection with *Candida*. A study of *Candida* precipitins, *Arch. int. Med.*, 1973, 132, 699.
- Golănescu M., Molan M., Burcea H. — Experiența noastră cu Bay-b 5097 (Clotrimazol). Un nou chimioterapie antimicotic, *Med. int.* (București), 1974, 26, 995.
- Krlek J. A., Remington J. S. — Treatment of fungal infections, *Arch. int. Med.*, 1975, 135, 344.
- Olivero J. J., Lozano-Mendez J., Chafary E. M. și colab. — Mitigation of amphotericin B

nephrotoxicity by mannitol, *Brit. med. J.*, 1975, 1, 550.

Wegmann T. — Diagnose der Lungenmykosen, *Dtsch. med. Wsch.*, 1976, 91, 711.

7.25.3.3. PNEUMONIA CU PNEUMOCYSTIS CARINII

Această boală — denumită și pneumocistoză sau pneumonia interstițială cu plasmocite — este produsă de microorganismul *Pneumocystis carinii*. Taxonomia sa este incertă, el situându-se între protozoare și fungi, făcînd parte mai curînd din familia toxoplasmidelor. Parazitul nu poate fi cultivat actualmente. El este un oportunist, care rămîne de obicei latent la om și animale. Boala, cantonată aproape întotdeauna la plămîn, apare exclusiv la persoanele imunodeprimăte prin vîrstă (mai ales la sugari, prematuri sau debilitați), la cele cu boli grave de fond sau supuse terapiei cu corticosteroizi, antimetaboliți, citotoxice sau/și antibiotice. Există unele argumente în favoarea contagiozității interumane la acești bolnavi bazate pe apariția unor mici epidemii. Pneumonia se asociază uneori cu alte infecții bacteriene (inclusiv tuberculoza), virale (boli eruptive, pneumonii cu virusul *Herpes simplex*), cu micoze sistemice. Mortalitatea este de cca 50%. Diagnosticul etiologic prezintă un interes practic apreciabil, deoarece există o terapie cauzală.

Diagnosticul clinic este sugerat de apariția progresivă și rareori acută (sub doze mari de corticosteroizi), la un bolnav imunodeprimat sau debilitat, a unei dispnee care se accentuează lent, în cîteva săptămîni, devenind extremă, cu tahipnee ce poate atinge 80 de respirații/min. și cu semne de insuficiență respiratorie severă. Bolnavii prezintă uneori tuse uscată și febră

mică. Semnele stetacustice sînt puține, necaracteristice, discordante cu starea generală, deseori gravă, și cu extinderea mare a imaginii radiologice.

Examenul radiologic evidențiază o pneumonie interstițială difuză, bilaterală, uneori cu aspect miliar, hili-fugă și mai accentuată spre baze, care poate preceda cu cîteva săptămîni sau luni simptomele respiratorii. Uneori există emfizem, rareori pneumotorax, foarte rar pleurezie.

Bolnavii au deseori eozinofilie periferică, uneori leucocitoză. Leucopenia sub 3 000/mm³ indică un prognostic nefavorabil.

Precizarea etiologiei este realizabilă numai prin evidențierea microscopică a parazitului în diverse produse patologice: uneori în spută sau în lichidul de spălătură gastrică, mai frecvent în lichidul de aspirație bronșică (recoltat transtraheal sau prin bronhoscopie cu periaj bronșic) și — cel mai bine — în țesutul scos prin biopsie făcută cu acul transtoracic (periculos) sau prin toracotomie (secțiuni histologice sau amprente). Sînt foarte importante colorațiile de bună calitate, uniforme: Giemsa, Grocott-Gomori (metenamină-nitrat de argint), Gram-Weigert, PAS, imunofluorescență. Preparatele colorate cu cel puțin 2 metode trebuie examinate prelungit (cca o oră!) de 2 persoane experimentate, deoarece diferitele forme de paraziți pot fi trecute cu vederea sau confundate cu bacterii, levuri, depozite de argint sau de colorant. Parazitul se prezintă sub formă variată: chisturi rotunjite de 5—10 μ m diametru cu 2—8 corpusculi în interior, chisturi cu aspect de rozacee, chisturi de 2—4 μ m în formă de semilună, chisturi atipice (uneori cu granulații în formă de paranteză).

Diagnosticul serologic (reacția de fixare a complementului, imunofluorescența) cu antigen preparat din plămîn infectat, indică rareori titruri mari, semnificative, dată fiind imuno-deprimarea gazdei. Titruri mai mari decît la martori pot fi și la contactii strînși.

Tratamentul etiologic de elecție se face cu izetionat de pentamidină (*Logimidine*) 4 mg/kilocorp/24 ore, în injecții intramusculare o dată pe zi, timp de 2 săptămîni, asociat cu acid folic. Medicamentul este toxic (pe rinichi, hipoglicemiant, necrotic local), are o eficacitate limitată și produce un efect clinic lent.

Cotrimoxazolul (*Biseptol*, *Septtrin*), în doză de 4 g/24 ore la adult, și 100—120 mg/kilocorp/24 ore la copil, este de asemenea eficace. Pare a fi eficace și asocierea pirimetamină (*Daraprim*, 25—75 mg/24 ore la adulți, 1 mg/kilocorp/24 ore la copii) + sulfadiazină (2—6 g/24 ore la adulți, 100mg/kilocorp 24 ore la copii) și, poate, hidroxistilbamidina, intravenos lent 4 mg/kilocorp/24 ore. Celelalte antibiotice și chimioterapice, precum și imunoglobulinele sînt fără efect.

Se asociază corectarea tulburărilor de nutriție, oxigenoterapie monitorizată și — la nevoie — respirație asistată.

Unii autori recomandă în cazul sugariilor cu factori mari de risc profilaxia cu cotrimoxazol sau cu pirimetamină + sulfamide.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Burke B. A., Good R. A. — *Pneumocystis carinii* infection, Medicine, Baltimore, 1973, 52, 23.
Chippall A., Schneer J. H. — Pneumonia cu *Pneumocystis carinii*, o pro-

- blemă de actualitate, *Pediatrics* (Buc.), 1974, 23, 385.
- Christol D., Bouton C., Trilhn D. H., Kernbaum S. — Recherches anatomo-cliniques et experimentales sur le *Pneumocystis carinii*. Note préliminaire, Sem. Hôp. Paris, 1976, 52, 115.
- Geormăneanu M. și colab. — Pneumonia alveolo-interstițială cu *Pneumocystis carinii*, *Pediatrics* (Buc.), 1976, 25, 55.
- Meilă și colab. — Considerații asupra pneumoniei cu *Pneumocystis carinii*, la sugar, *Pediatrics* (Buc.), 1976, 25, 43.
- * * * — *Pneumocystis carinii* pneumonitis, *Lancet*, 1975, 25, 1 023.
- Walzer P. și colab. — *Pneumocystis carinii* in the United States. Epidemiologie, diagnostic and clinical features. *Ann. int. Med.*, 1974, 80, 83.

7.26. PLEUREZIILE INFECȚIOASE

Pleura se infectează rareori primar (efracțiuni ale peretelui toracal), dar participă frecvent la infecțiile plămânului, mediastinului, spațiului subdiafragmatic, uneori ca o reacție inflamatorie aseptică de vecinătate, mai frecvent prin extinderea infecției de la focarele infecțioase adiacente. Etiologia pleureziilor este foarte variată, cel mai des fiind produse de bacterii, mai rar de virusuri, micoplasme, fungi, paraziți (amibe). Există și numeroase boli neinfecțioase, care se însoțesc de revărsate pleurale aseptice — clare, tulburi sau hemoragice — care uneori se suprainfectează bacterian: hidrotoraxul, infarctul pulmonar, chilotoraxul, neoplasmele, bolile de țesut conjunctiv, leucemiile, limfoamele maligne, granulomatozele, angeitele hiperergice, azbestoza, fibromul ovarian (sindromul Meigs) etc.

Diagnosticul comportă o primă etapă, de depistare a revărsatului pleural, și o a doua, de precizare a etiologiei infecțioase sau neinfecțioase.

Clinic, prezența lichidului pleural se traduce prin: febră, tuse uscată, dureri toracice unilaterale (de obicei bazale), diminuarea excursiilor costale, eventual bombarea spațiilor intercostale, matitate mai ridicată pe linia axilară, diminuarea sau abolirea vibrațiilor vocale, respirație diminuată, frecături pleurale perceptibile la începutul instalării revărsatului și la retragerea sa și — atunci când există și o condensare pulmonară destul de importantă — suflu pleuretic, expirator.

Pleureziile închistate de la început pe o mică suprafață pot avea foarte puține semne stetacustice.

Examenul radiologic furnizează relații foarte importante mai ales în cazul reacțiilor pleurale cu lichid puțin, al pleureziilor mono- sau poliînchistate, parietale anterioare sau posterioare, interlobare, mediastinale, diafragmatice, precum și în acela al afectării parenchimului pulmonar. În pleureziile foarte abundente, examenul radiologic, completat la nevoie cu tomografii, trebuie repetat după evacuarea parțială a lichidului. La bolnavii la care examenul radiologic nu poate fi făcut în ortostatism, lichidul pleural, liber în marea cavitate, se răspândește în strat subțire, fiind deseori greu de depistat. Executarea unei radiografii anteroposterioare în decubit lateral pe partea afectată poate permite depistarea lichidului acumulat decliv la peretele toracic. Această poziție este utilă și în cazurile atipice, în care lichidul abundent se acumulează între fața inferioară a plămânului și diafragma, simulind doar o ascensionare a acestuia din urmă.

Diagnosticul de laborator al pleureziilor constă în primul rând în examenul complex — macroscopic, citologic, biochimic și bacteriologic — al lichidului pleural (fig. 7.6.), la care

trebuie să participe și clinicianul, iar în cazurile urgente să fie făcut chiar de acesta (frotiuri colorate Gram și inocularea pe medii).

Puncția pleurală trebuie practică obligatoriu în orice pleurezie de etiologie neprecizată sau suspectată a fi de etiologie bacteriană. În revărsatele care cuprind mai mult de 2/3 din hemitorace se preferă poziția în decubit dorsal. Puncția se practică pe linia axilară medie sau paravertebral, sub virful omoplatului. În caz de eșec, se repetă puncția pe linia axilară anterioară, sub mamelon. Nu se scot într-o ședință mai mult de 1 200 — 1 500 ml lichid.

Examenul macroscopic al lichidului permite o primă clasificare a pleureziilor — foarte utilă, dar insuficientă — în funcție de aspectul clar, lactescent (chilos), purulent (uneori cu miros putrid) sau hemoragic. În pleureziile închistate, lichidul scos de la niveluri diferite poate avea aspecte variate, iar găsirea pungii de lichid poate fi foarte dificilă și realizabilă doar prin reperaj tridimensional radiologic. Uneori este util să se introducă în pleură o cantitate de aer sau de albastru de metilen pentru decelarea închistărilor sau a eventualelor fistule bronhopleurale (bronhopneumonii necrotice, excavate, sau neoplasme perforante).

Cînd lichidul este clar, se efectuează *reacția Rivalta*: într-un vas cu 100—300 ml apă, la care s-a adăugat cîte o picătură de acid acetic glacial pentru fiecare 100 ml apă, se lasă să cadă 1—3 picături de lichid pleural. Apariția unei turbidități cu aspect de fum de țigară atestă caracterul de exsudat (proteine mai mult de 3 g/100 ml și densitate mai mare de 1 016), permițînd diferențierea de un transsudat (hidrotorax cu patogenie circulatorie,

hepatică sau renală). Diferențierea exsudat-transsudat este arbitrară și are o valoare numai în sensul suspiciunii unei etiologii infecțioase în general, în cazul lichidelor clare, dar nu dă indicații mai consistente asupra tipului agentului infecțios (bacterie, virus, micoplasmă, fung, parazit). În unele pleurezii neinfecțioase, lichidul poate avea caractere de exsudat.

Examenul microscopic are mare importanță pentru obținerea rapidă a diagnosticului etiologic. În lichidele clare, el se face pe sedimentul obținut prin centrifugare. Pentru depistarea bacilului *Mycobacterium tuberculosis* se aplică metoda flotației. În cazul lichidelor intens purulente se fac frotiuri direct din produsul nativ.

Pe frotiurile colorate cu Giemsa, Field sau albastru de metilen se face *examenul citologic*. Prezența a foarte numeroase polinucleare, în proporție covârșitoare față de celelalte celule nucleate, indică de obicei etiologia bacteriană. Prezența într-un lichid încă clar (micropurulentă) a polinuclearelor într-un număr total și într-o proporție mai reduse, pledează pentru pleurezie purulentă, dar poate fi înțilnită și la începutul pleureziilor tuberculoase, virale și micoplasmatică. O proporție mare de limfocite adulte este caracteristică pentru tuberculoză, iar preponderența de celule mononucleate polimorfe — cu aspect net sau intermediar de limfocite, monocite, celule reticulare — sugerează etiologia virală sau micoplasmatică. În pleureziile neoplazice se găsesc de obicei celule — izolate sau în cuiburi — cu aspect malign: nuclei mari, polimorfi, cu nucleoli, citoplasmă abundentă, desori intens bazofilă etc. Celule mezoteliale cu aspect atipic, dar nemaligne, se pot găsi însă și în alte revărsate neinfecțioase, precizarea caracte-

rului de malignitate cerînd o mare experiență. Eozinofile în proporție mare (10—95%) se găsesc uneori în pleureziile posttraumatice tardive (uneori după traumatisme toracice minime, trecute cu vederea), în cele de după unele tromboze, embolii sau neoplasme pulmonare, sau în pleureziile idiopatiche cu eozinofile.

Pe frotiurile colorate cu Gram, albastru de metilen, Ziehl-Neelsen se găsesc de obicei numeroase bacterii în pleureziile purulente, dar doar rareori *Mycobacterium tuberculosis* în pleureziile tuberculoase care, de obicei, sînt paucibacilare.

Lichidul pleural este însămîntat la patul bolnavului pe medii solide (geloză, geloză-sînge) și — doar lichidele clare — și pe medii lichide (bulion glucozat, Mueller-Hinton) și pe mediul Löwenstein.

În afara lichidului pleural se face și examenul complex al sputei, iar în pleureziile purulente se fac hemoculturi pe medii aerobe și anaerobe.

Examenul chimic al lichidului pleural ajută uneori la precizarea etiologiei pleureziei. Proteine totale peste 3 g/100 ml pledează pentru etiologia infecțioasă, amilazele foarte mult crescute (peste 8 000/U. Somogyi) pentru o pleurezie în cadrul unei pancreatite acute, grăsimile neutre de 3—4 g/100 ml pentru un chilotorax (traumatism toracic, neoplasm), colesterolul peste 100 mg/100 ml pentru o pleurezie colesterolică (etiologie obscură), scăderea foarte mare a glucozei (chiar sub 5 mg/100 ml) pledează pentru o pleurezie în cadrul unei boli sistemice inflamatorii neinfecțioase (poliartrită reumatoidă, boli de țesut conjunctiv, angeite hiperergice).

Biopsia pleurală efectuată cu ace speciale este deosebit de utilă în precizarea etiologiei tuberculoase (se fac

și culturi din fragmentul prelevat) și a celei neoplazice.

Terapia antibacteriană se face pe cale generală, iar în pleureziile purulente notuberculoase obligatoriu și local, cu antibiotice alese în funcție de etiologie, de preferat după antibiogramă și după controlul clinic și de laborator al eficienței. Pleureziile purulente necesită deseori drenajul chirurgical, dacă lichidul pleural nu se clarifică sau nu dispare după 3—4 administrări locale de antibiotice, precum și în cazurile poliînchistate inaccesibile punșionării.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Aguet F. — Diagnostic des épanchements pleuraux, *Schweiz. med. Wschr.*, 1973, 103, 1 067.

Ferrand M. — Pleurésies purulentes aiguës non tuberculeuses, *Gaz. méd. Fr.*, 1973, 80, 5 817.

Hahn F. și colab. — Zur Diagnose, Differentialdiagnose und Epidemiologie des Pleuragusses, *Pneumologie*, 1971, 145, 175.

7.26.1. PLEURITELE

În pleurite, lichidul este în cantitate mai mică de 200—300 ml, fiind nedecelabil clinic și chiar nici radiologic. Această inflamație pleurală minimă apare ca o manifestare de însoțire a pneumoniilor bacteriene, virale, micoplasmatică și a tuberculozei și nu comportă de obicei o infectare manifestă pleurală, fiind doar o reacție de vecinătate.

Diagnosticul clinic se pune pe durerile toracice, de obicei precis localizate, exacerbate de mișcările respiratorii, uneori și însoțite de tuse uscată cu caracter pleural. Afectarea pleurală se vindecă de obicei odată cu infecția pulmonară. Uneori, puținul lichid existent este fibrinos (pleurezia

fibrinoasă minimală), se percep frecături pleurale, iar vindecarea se produce prin simfiză pleurală localizată (pleurezia adezivă), însoțită deseori de persistența — pe săptămâni și luni — a unor dureri toracice reduse. Simfiza pleurală poate fi uneori extinsă pe o suprafață mare, cu o îngroșare importantă a pleurei, ușor decelabilă radiologic, așa cum se întâmplă deseori după pleureziile purulente sau tuberculoase sau după hemotoraxul incorect tratat.

Terapia este aceea a infecției pulmonare subiacente, la care se adaugă analgezice, rareori fiind necesare și câteva infiltrații intercostale cu novocaină sau xilină. În simfizele pleurale întinse, poate exista o importantă diminuare restrictivă a funcției pulmonare care trebuie întotdeauna explorată, ceea ce face necesară o decorticare pleurală ulterioară.

7.26.2. PLEUREZIA TUBERCULOASĂ

Tuberculoza pulmonară subpleurală poate produce — mai ales la tineri — printr-un mecanism complex, infecțios și de hipersensibilizare, o pleurezie serofibrinoasă, mai rar purulentă. Ea apare de obicei în primul an după primoinfecție și evoluează deseori spre autorezolvare. Netratată corect, duce însă deseori spre o limitare definitivă a funcției pulmonare prin simfiza pleurală importantă care se poate instala. Ea mai constituie un risc apreciabil de dezvoltare a unei tuberculoze pulmonare manifeste în anii următori, prin extinderea micilor focare pulmonare care au generat-o și care, frecvent, nu pot fi depistate inițial, dar există întotdeauna. Mai rar, pleurezia este întâlnită în cursul tuberculozei pulmonare manifeste postprimare. Empiemele tuberculoase sînt de obicei

secundare unor fistule pleurobronșice (au o floră mixtă) sau unor intervenții chirurgicale pe plămîin și pleură.

Diagnosticul clinic este de obicei ușor. Boala se instalează acut sau insidios, cu sindrom infecțios general (febră, transpirații, astenie, scădere ponderală) însoțit de dispnee și de sindromul pleural.

Radiologic se găsește o pleurezie a marii cavități, mai rar închistată. Trebuie căutate atent eventualele focare tuberculoase pulmonare sau ganglionare.

În pleurezia serofibrinoasă, lichidul este clar, uneori ușor xantocrom și are caracterile unui exsudat cu limfocitoză manifestă. În pleureziile tuberculoase purulente lichidul conține preponderent polinucleare și uneori o floră bacteriană mixtă, fapt care denotă existența unei fistule bronho-pleurale.

Precizarea etiologiei tuberculoase la începutul bolii se face adesea greu, deoarece doar în mai puțin de 50% din cazuri se poate evidenția *Mycobacterium tuberculosis* prin bacterioscopie în lichidul pleural, spută sau în lichidul de spălătură gastrică. Culturile din aceste produse și inocularea la cobai dau un randament superior, dar — rezultatele fiind prea tardive — tratamentul trebuie să fie început imediat. O informație mai rapidă este furnizată de biopsia pleurală care poate evidenția foliculi tuberculoși caracteristici. Culturile pe mediile uzuale aerobe și anaerobe permit depistarea infecțiilor mixte întâlnite în pleureziile tuberculoase purulente.

Intradermoreacția cu P.P.D. este orientativă doar dacă s-a surprins virajul sau dacă este hiperergică. Reacția negativă nu exclude tuberculoza, deoarece pozitivarea se face uneori doar după câteva săptămâni.

Examenelor nespecifice de laborator nu dau indicații asupra etiologiei.

Terapia etiologică a pleureziei tuberculoase serofibrinoase se începe cu 2 chimioterapice, preferabil rifampicină (10 mg/kilocorp/24 ore) + izoniazidă (5 mg/kilocorp/24 ore), administrate zilnic, în doză unică, dimineața cu o oră înainte de micul dejun, asociind și piridoxină 40 mg/24 ore. După 2—3 luni, se continuă cu un tratament discontinuu (de 2 ori pe săptămână izoniazidă + etambutol) încă 4—8 luni și apoi se administrează un singur chimioterapic (izoniazidă), până la un total de 16—24 de luni. În acest fel se sterilizează de obicei leziunile active, prevenind o evoluție ulterioară a tuberculozei.

Resorbția lichidului pleural, defervescența și ameliorarea stării generale pot fi mult grăbite printr-o corticoterapie care este indicată mai ales în cazurile cu debut acut sau subacut și diagnosticate în primele 2 săptămâni de boală. Se administrează prednison, 1 mg/kilocorp/24 ore, în doză unică dimineața, timp de 2—3 zile succesiv, apoi o dată la 2 zile pe timp de 3—6 săptămâni, după care întreruperea terapiei se poate face brusc.

Dacă, după întreruperea corticoterapiei, apare o recrudescență lichidiană, se poate administra fenilbutazonă per oral 10 mg/kilocorp/24 ore, în doze descrescînde treptat ulterior.

Evacuarea lichidului prin paracenteză (nu peste 1 200—1 500 ml într-o ședință) este necesară numai în revărsatele foarte abundente, cu dispnee importantă, care nu sînt rapid influențate de corticoterapie. Cu această ocazie se poate administra intrapleural, de cîteva ori, hemisuccinat de hidroclortizon 50—100 mg.

Terapia nespecifică constă din: repaus, alimentație completă, echilibra-

tă, analgetice. Activitatea poate fi reluată după 2—3 luni, cu continuarea ambulatorie a chimioterapiei. După prima lună se începe kinetoterapia respiratorie pentru limitarea sechelelor funcționale.

Pleureziile tuberculoase purulente necesită asocierea la terapia antituberculoasă sistemică a unei terapii locale: evacuări prin paracenteze repetate, drenaj aspirativ intermitent sau continuu, spălături pleurale abundente cu cloramină 6%, sau soluție clorurosodică izotonică, instilarea intrapleurală de chimioterapice antituberculoase (rifampicină 5%, izoniazidă 6%, PAS 10%). La nevoie, se instilează și antibiotice active pe alte bacterii asociate (conform antibiogramelor: penicilină G, ampicilină, oxacilină, kanamicină, gentamicină), precedate eventual de enzime fluidificante ale depozitelor purulente. În cazurile nerезolvabile cu tratament medical în 2—3 luni, se impune terapia chirurgicală (mai ales în prezența fistulelor bronșice).

7.26.3. PLEUREZIILE NEBACTERIENE CU LICHID CLAR

Pleureziile nebacteriene cu lichid clar sînt reacții inflamatorii aseptice parapneumonice, sau produse de infecții pleurale virale sau micoplasmatic.

Diagnosticul clinic este mai dificil, deoarece simptomele și mai ales semnele pleurale sînt de obicei foarte discrete sau absente, din cauza cantității mici de lichid neiritant. Ele sînt depistate de obicei radiologic.

Absența sau numărul mic de polinucleare în lichidul pleural exclude de obicei etiologia bacteriană supurativă care trebuie eliminată și prin examenul bacterioscopic și prin culturi.

Terapia este aceea a pneumopatiei primare, la care se adaugă un tratament de calmare a tusei uscate (*Codenal*), analgetice și antiinflamatoare (acid acetilsalicilic sau fenilbutazonă).

7.26.4. PLEUREZIILE PURULENTE NETUBERCULOASE

Pleureziile purulente netuberculoase sînt de obicei secundare unei infecții parenchimotoase (cu bacterii piogene, excepțional cu fungi) și doar rareori unei infecții subdiafragmatice sau produse hematogen.

În evoluția lor se pot distinge 3 faze. Prima durează cca o săptămînă, uneori mai puțin, și constă într-o *inflamație difuză a mării cavități*. Boala surprinsă în această fază poate fi tratată medical, cu sechele minime. Faza a 2-a durează tot cca o săptămînă și corespunde *colectării supurației*, fapt care necesită deseori drenaj chirurgical și duce la sechele funcționale importante. Faza a 3-a se instalează de obicei după 2 săptămîni — dar uneori numai după cîteva zile — și corespunde *închistării*, care face necesară de obicei decorticarea chirurgicală pentru ameliorarea prognosticului funcțional. Etiologia este foarte variată, dar dominată de stafilococi (septicemii, stafilococii pleuropulmonare, mai ales la sugar) și de diverși bacili gramnegativi aerobi enterali (*Klebsiella-Enterobacter*, *Pseudomonas aeruginosa* etc.). Mai rar sînt implicați *H. influenzae*, bacterii anaerobe, pneumococi, streptococi, fungi etc.

Diagnosticul clinic, de obicei ușor, se pune pe intensitatea sindromului infecțios general și al celui pleural, acesta din urmă putînd fi însă uneori discret, mai ales în pleureziile localizate, închistate precoce. Anamnoza și examenul clinic complet dau de la

început unele indicații asupra etiologiei. La nou-născuți se suspectează prezența stafilococului; la persoane debilitate, imunodeprimare și la cele cu pneumopatii cronice se suspectează enterobacteriaceele, piocianicul, *H. influenzae*; la cei cu pneumonii foarte severe — *Klebsiella* etc.

Examenul radiologic dă informații nete în pleureziile mării cavități, dar poate fi uneori greu de interpretat (opacifierea difuză a bazei pulmonare, condensări pulmonare cu participare pleurală, pleurezii localizate, interlobare, mediastinale etc.). El trebuie repetat după evacuarea lichidului.

Uneori sînt necesare tomografia, bronhoscopia sau biopsia, pentru evidențierea cauzei primare a pleureziei purulente: supurație sau cancer bronșic, supurație mediastinală sau subdiafragmatică etc.

Puncția pleurală contribuie decisiv la precizarea diagnosticului de boală și etiologie. Ea trebuie făcută cu un ac lung de 15 cm și suficient de gros (cu diametrul $\geq 1,5$ mm, deoarece puroiul poate fi viscos), sub reperaj radiologic în pleureziile închistate. Mirosul putrid indică prezența bacteriilor anaerobe (*Bacteroides* ș.a.), întîlnite mai ales în pneumoniile necrotice și în fistulele bronhopleurale.

Examenul microscopic arată numeroase polinucleare alterate și o floră abundentă mono- sau polimicrobiană, care uneori include și *Mycobacterium tuberculosis*. Culturile pe medii solide uzuale și pe mediul Löwenstein, precum și antibiograma completează examenul microbiologic.

Hemoculturile sînt indicate în pleureziile purulente care însoțesc bronhopneumoniile din cadrul septicemiilor.

Examenale nespecifice de laborator — leucocitoză cu polinucleoză și

VSH crescută — nu dau indicații asupra etiologiei.

Terapia are 2 obiective: rezolvarea infecției și asigurarea reexpansiunii plămânului prin suprimarea pungii pleurale, oventual și a pleurei mult îngroșate. Ea se face printr-o colaborare strinsă între internist, infecționist, chirurg și bacteriolog.

Tratamentul antibacterian se face de urgență, pe cale generală și locală cu antibiotice — preferabil bactericide (mai ales peniciline și aminoglicozide) — alese în funcție de antibiogramă, dată fiind marea variație de sensibilitate a bacteriilor piogene etiologice.

Tratamentul local este indispensabil. El se începe prin evacuarea imediată prin puncție a pungilor de puroi și prin instilare de antibiotice în cantitate proporțională cu mărimea cavității, nedepășind — în doza totală administrată local și pe cale sistemică — dozele maxime permise pentru antibioticele toxice, date fiind posibilitățile variabile de resorbție locală. În alegerea posologiei se va ține seama de starea funcțională a rinichiului și ficatului și de posibilitatea apariției unei *blocade neuromusculare a diafragmei* prin folosirea aminoglicozidelor (accident posibil mai ales la neomicină, mult mai puțin la kanamicină, gentamicină, sisomicină, tobramicină). Date fiind concentrațiile foarte mari de antibiotic realizabile prin terapia locală, se poate conta de obicei pe o acțiune bactericidă netă a antibioticelor care au această calitate, uneori chiar pe bacteriile mai puțin sensibile la concentrațiile realizabile — în singe și în țesuturi — în cadrul unei terapii sistemice. Cu toate acestea, rezultatele terapiei locale nu sînt întotdeauna

bune, din cauza existenței frecvente a unor depozite purulente compacte, a țesuturilor necrozate (mai ales în parenchimul pulmonar vecin), a unor fistule bronhopleurale și a poliinchistărilor, caractere care fac tratamentul chirurgical indispensabil în aceste cazuri.

Instilarea unor medicamente proteolitice (alfachemotripsină, streptokinază) poate fluidifica în oarecare măsură puroiul gros, dar ele sînt deseori iritante local, putînd produce uneori și reacții adverse generale. În cazul utilizării lor, ele vor fi lăsate să acționeze local 4—6 ore, după care vor fi reaspirate cu acul.

Tratamentul local este continuat zilnic timp de 4—5 (7!) zile, urmărindu-se eficiența prin reducerea cantității și a gradului de purulență a lichidului și prin reducerea sau dispariția — pe frotiuri și culturi — a bacteriilor.

În caz de eșec parțial sau total, precum și în prezența unei fistule bronșice manifeste, se aplică neîntîrziat pleurotomia minimă cu drenaj aspirativ continuu, cu presiuni joase controlabile, cu o instalație de tip Béclair. Se asociază spălături pleurale abundente sau instilații picătură cu picătură de soluție clorurosodică izotonică, cloramină 0,2—1%, clorhexidină (*Hibitan*) 0,02—0,05%, nitrat de argint 1/1 000—1/10 000 în apă distilată (foarte activ față de *Pseudomonas aeruginosa*) sau antibiotice conform antibiogramei. Acidul boric este contraindicat, fiind inactiv și putînd produce — prin resorbție locală — fenomene adverse severe. În cazurile cu evoluție favorabilă, infecția și pun-ga pleurală sînt lichidate în 1—2 săptămîni.

În caz de eșec, precum și în pleureziile închistate de la început, este

indicată pleurotomia largă cu deschiderea cavităților închistate și îndepărtarea falselor membrane și a țesuturilor devitalizate.

În prezența unor simfize pleurale groase și întinse, cu limitare funcțională importantă respiratorie, se practică decorticarea — asociată eventual cu exereză pulmonară parțială — preferabil după câteva săptămâni de la rezolvarea infecției. Exceptional — pentru suprimarea unei cavități pleurale ireducti-

bile prin celelalte metode — este indicată toracoplastia.

În toate cazurile se aplică sistematic, după rezolvarea infecției, kineziterapia respiratorie controlată, pentru a diminua prin reeducare respiratorie sechelele lezionale și funcționale.

La toți bolnavii se aplică și tratamentele nespecifice adecvate cazului respectiv: corectarea stării de nutriție, a tulburărilor metabolice, proteice, hidroelectrolitice, respiratorii etc.

INFECȚIILE TUBULUI DIGESTIV

Tubul digestiv poate prezenta infecții variate la oricare din nivelurile sale. Unele dintre ele sînt infecții primare, în timp ce altele sînt suprainfecții pe fondul unor alte boli neinfecțioase. Etiologia acestor infecții cuprinde toate categoriile de microorganisme patogene și potențial patogene. Dat fiind că extremitățile tubului digestiv sînt în mod normal populate de o foarte bogată floră saprofită, diagnosticul microbiologic și terapia acestor infecții se lovește de unele dificultăți. Pentru evitarea erorilor ce pot decurge, trebuie cunoscute unele *date generale asupra florei digestive normale, precum și asupra etiopatogeniei, a metodelor de diagnostic de laborator și a terapiei etiotrope ale acestor boli.*

8.1. FLORA NORMALĂ A TUBULUI DIGESTIV

Cunoașterea florei normale a tubului digestiv are importanță practică din mai multe puncte de vedere. În interpretarea examenelor bacteriolo-

gice ale produselor prelevate de la diverse niveluri, simpla găsire a unor exponenți ai florei normale nu are nici o semnificație (de exemplu, găsirea unor streptococi *viridans* în cultura din exsudatul faringian, a unor colibacili sau protei în coprocultură etc.). Doar aprecieri cu caracter cantitativ și, mai ales, introducerea în raționament și a altor factori (clinici, epidemiologici) pot ajuta interpretarea. Pe de altă parte, infecțiile formațiilor anatomice adiacente (dinți, glande salivare, căi biliopancreatice, peritoneu, sinusuri, aparat respirator, urogenital etc.), precum și cele ale plăgilor accidentale sau operatorii din vecinătatea tubului digestiv sînt produse aproape întotdeauna de diverși membri ai florei digestive normale.

La naștere, tubul digestiv este steril, dar, în primele ore care urmează, el este colonizat cu diverse microorganisme provenite din flora normală de pe mucoasele și tegumentele mamei, ale perșeanelor din jur și mai ales din alimente. Aceasta este *flora rezidentă*, care persistă întreaga viață și care,

deși nu este esențială ei, contribuie cert — dar încă imperfect cunoscut — la menținerea funcțiilor vitale normale. Astfel, ea participă la procesul digestiei și absorbției alimentelor, la sinteza necesarului de vitamină K, la transformarea sărurilor și pigmentilor biliari și — mai ales — la împiedicarea proliferării, periculoase pentru gazdă, a *florei tranzitorii*, oportuniste sau patogene, prin mecanismul de interferență bacteriană (producere de bacteriocine, cum sînt colicinele și piocinele, produse de *E. coli* și respectiv *Pseudomonas* ș.a.).

Flora rezidentă digestivă, prezentă în mod normal doar la extremitățile tubului digestiv, mai ales în zona sa terminală, are o compoziție foarte complexă, cuprinzînd cu precădere bacterii aerobe și anaerobe, dar și fungi, protozoare, virusuri. Structura și cantitatea ei este relativ stabilă la un anumit individ. Variații normale în această compoziție se înregistrează în raport cu vîrsta, cu obiceiurile alimentare și sanitare, cu zona geografică etc. Această floră formează un *sistem ecologic echilibrat* (eubioză), care însă se poate dezechilibra în anumite împrejurări — prin proliferarea excesivă a unor microorganisme, în detrimentul celorlalte (disbioză).

Cavitatea bucofaringiană și conținutul său (limbă, gingii, dinți, palat, amigdale, salivă) găzduiesc o varietate foarte mare de microorganisme, în care însă predomină cele aerobe și mai ales cocii. Astfel, se găsesc în mod obișnuit, chiar și la copiii mici, diverși streptococi (mai ales *viridans*, enterococi, dar și betahemolitici și anaerobi), pneumococi, stafilococi, neiserii (diplococi gramnegativi), lactobacili, difteroizi. După apariția dinților și o dată cu înaintarea în vîrstă, flora normală se diversifică și mai mult,

începînd să se găsească anaerobi (*Fusobacterium*, *Actynomyces*, *Bacteroides*, vibrioni, lactobacili, *Veillonella*), bacili gramnegativi enterali (*Escherichia coli*, *Klebsiella-Enterobacter*), alți bacili gramnegativi (*Haemophilus*), fungi (*Candida*), micoplasme, protozoare.

Această floră bogată și variată apare foarte frecvent în examenele bacteriologice (mai ales pe frotiuri și mai puțin pe culturile pe mediile aerobe uzuale — din cauza cerințelor nutritive speciale ale multora dintre aceste microorganisme), făcînd foarte dificilă interpretarea rolului patogen pe care cîteodată îl pot avea.

Esofagul nu are o floră normală rezidentă, dar conține germenii proveniți din orofaringe și din gură (floră tranzitorie).

Stomacul cu aciditate normală conține microorganisme tranzitorii provenite din orofaringe și din alimente; cele mai multe dintre ele însă nu pot supraviețui. A *jeun*, flora gastrică atinge maximum 10^3 microorganisme/ml conținut (germeni rezistenți la aciditate ca: lactobacili, streptococi, fungi), iar postprandial, pînă la maximum 10^6 /ml, predominînd flora orală.

Intestinul proximal conține o floră tranzitorie de tip oral (mai ales grampozitivă aerobă), dar — datorită mediului care devine alcalin — începe să permită existența unei flore rezidente tot mai abundente. În duoden se pot găsi pînă la 10^6 microorganisme/ml conținut, iar în jejun și porțiunea proximală a ileonului se pot găsi pînă la 10^8 microorganisme/ml, predominînd enterococii și lactobacilii, atîta vreme cît pH-ul se menține 5—6,5.

Ileonul distal conține o floră rezidentă de tip fecal, ce pătrunde retrograd prin valvula ileocecală, atîngînd concentrații de pînă la 10^4 — 10^5 microorganisme/ml conținut.

Cecul și colonul, prin condițiile oxidoreductoare scăzute de aici, permit existența unei masive flore rezidente, în care anaerobii sînt de 500—1 000 de ori mai numeroși decît aerobii. Concentrația atinge 10^{10} — 10^{11} microorganisme/g de fecale, constituind pînă la 20% din greutatea fecalelor.

Flora anaerobă este în general încă prea puțin studiată ca rol fiziologic local, cît și ca rol patogen atunci cînd pătrunde în alte zone. Ea cuprinde germenii foarte variați, dintre care cei mai importanți sînt speciile de *Bacteroides* (denumite anterior și *Ristella*), *Fusobacterium* (nume vechi, *Sphaerophorus*), *Actinomyces*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Peptostreptococcus*, streptococi anaerobi, lactobacili.

Flora aerobă este formată preponderent din bacili gramnegativi, în primul rînd *E. coli*, dar uneori și

Klebsiella, *Citrobacter*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*. Mai există și coci grampozitivi (enterococi, streptococi *viridans*, stafilococi), precum și bacili grampozitivi (corinebacterii), micoplasme, micobacterii ș.a.

Flora rezidentă mai poate cuprinde fungi (*Candida* ș.a.), variate protozoare (*Giardia*, *Entamoeba coli* ș.a.) și unele virusuri (enterovirusuri, adenovirusuri, reovirusuri, rotavirusuri ș.a.).

În general, flora normală a tubului digestiv este foarte complexă și cuprinde cam aceleași microorganisme pe tot traiectul său, în cantitate totală și proporțională diferită, în funcție de segmentul considerat (fig. 8.1.). Astfel, există o floră de tip oral, localizată în gură, faringe, esofag, stomac și intestin proximal, și o floră de tip fecal, localizată în intestinul terminal (tabelul 8.1.).

Tabelul 8.1.

Flora normală digestivă. Principali componenți, repartiția și rolul lor patogen

Microorganisme	Tipul florei (cantitate relativă)		Intensitatea rolului potențial patogen	
	Orală	Fecală	În tubul digestiv	În alte regiuni
Aerobe	+++	++	+	+ / +++
Bacili gramnegativi enterali (<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella-Enterobacter</i> , <i>Proteus</i> , <i>Pseudomonas</i> ș.a.)	+	+++ (x)	+	+++
Alți bacili gramnegativi (<i>Haemophilus</i>)	+	—	—	+
Coci grampozitivi (<i>Streptococcus</i> , <i>Stafilococcus</i>)	+++	+ (x)	+	+++
Fungi (<i>Candida</i>)	+	+	+	±
Anaerobe	+	+++	— / +	+++ / ++++
Bacili gramnegativi nesporulați (<i>Bacteroides</i> , <i>Fusobacterium</i>)	+	+++	—	+++ / ++++
Bacili grampozitivi nesporulați (<i>Lactobacillus</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Actinomyces</i> ș.a.)	+	++ (x)	—	—
Bacili grampozitivi sporulați (<i>Clostridium</i>)	—	+	+	++
Coci grampozitivi (<i>Peptococcus</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Streptococcus</i> ș.a.)	++	++	—	+++ / ++++

În paranteză: situația la sugari (x = proporțional mai mulți, \ = proporțional mai puțin)

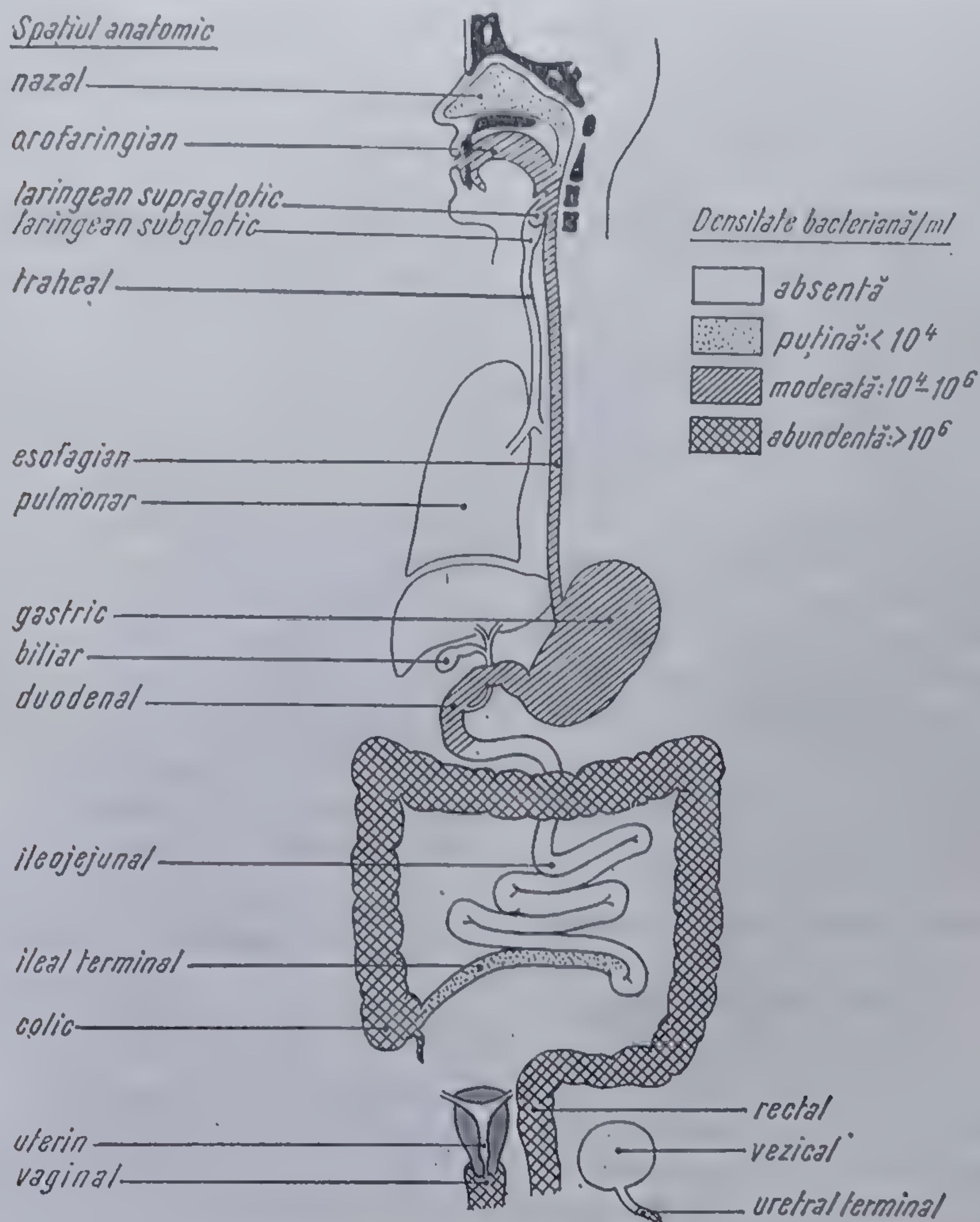


Fig. 8.1. — Densitatea florei normale în tracturile digestiv, respirator, genital și urinar.

8.2. MODIFICĂRILE PATOLOGICE ALE FLOREI TUBULUI DIGESTIV

În afara variațiilor normale cantitative și calitative amintite anterior și care nu afectează sănătatea, există o serie de modificări ale florei normale care antrenează tulburări digestive.

Uneori există doar *modificări cantitative* ale florei normale, cu prolifera-

rarea excesivă a unor categorii de microorganisme în detrimentul celorlalte, cu apariția de tulburări digestive.

Bolile severe de fond, cu variate grade de imunodeprimare, se însoțesc de modificări cantitative și calitative ale florei normale digestive care determină stomatite, parotidite, diaree etc.

Antibioticoterapia prelungită cu antibiotice cu spectru larg sau cea cu lincomicină/clindamicină poate inhiba mult bacteriile sensibile, locul acestora din ecosistemul digestiv fiind ocupat de alte bacterii rezistente (de exemplu: fungi, piocianici, protei etc.).

Obstrucțiile unor segmente ale tubului digestiv (funcționale, ca în ileus, acalazie, colopatie funcțională etc., sau organice, ca în diferite tumori, diverticuli etc.) modifică condițiile de existență ale florei tranzitorii și rezidente. Cantitatea totală a florei este mult crescută deasupra obstrucției și mai puțin sub ea. În obstrucțiile tubului digestiv proximal (esofag, pilor) crește mult flora de tip oral, dar începe să prolifereze și cea de tip fecal, în timp ce, în obstrucțiile joase predomină net flora fecală.

În hipoaciditate gastrică sau rezecție gastrică, flora tranzitorie proliferează dar — de obicei — nu devine rezidentă.

În fistulele gastrocolice (complicație a anastomozelor gastrojejunale), flora din stomac devine asemănătoare, calitativ și cantitativ, cu cea fecală.

Intervențiile chirurgicale importante făcute pe intestin (rezecții mari, anastomoze cu lăsarea unor segmente nefuncționale, dar comunicând cu tractul digestiv) duc la o proliferare mare a florei fecale, care determină diaree, stare toxică, malabsorbție.

Bolile inflamatorii cronice digestive cu etiopatogenie obscură (rectocolita ulcerasă, boala Crohn) determină o proliferare a florei aerobe, în detrimentul celei anaerobe.

Alteori, flora normală intestinală este invadată de *microorganisme exogene cu patogenitate digestivă marcată* care găsesc uneori condiții prielnice de dezvoltare. Aceasta duce la îmbol-

năvire (boli diareice sau/și sistemice) și — alteori — la starea de purtător și excretor asimptomatic de acești germeni patogeni, pe o perioadă variabilă. Agenții infecțioși digestivi cei mai constant patogeni și mai bine studiați sînt salmonellele, shigelele, vibriunii holerici, tipurile enteropato-gene de *E. coli*, *E. histolitica* și — recent puse în evidență — rotavirusurile (denumite și duovirusuri, astrovirusuri, orbivirusuri care reprezintă, se pare, principalii agenți etiologici ai diareelor copiilor mici). Cu rol patogen digestiv inconstant, depinzînd de factori variați (masivitatea infecției, alterări preexistente ale ecosistemului intestinal, deficiențe de apărare a organismului gazdă ș.a.) sînt și următorii agenți: *Staphylococcus aureus*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Clostridium*, *Aeromonas*, *Yersinia enterocolitica*, *Vibrio parahaemoliticus*, *Candida albicans*, *Giardia lamblia*, *Balantidium coli* ș.a.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- J.L.F. — Microflore digestive et gastro-entérite infantile, Sem. Hôp. Paris, 1975, 51, 1 306.
Nichols R. L., Miller B., Smith J. W. — Septic complications following gastric surgery: relationship to the endogenous gastric microflora, Surg. clin. N. Amer., 1975, 55, 1 367.

8.3. INFECȚIILE DENTARE

Boli foarte frecvente, infecțiile dentare au câteva caractere comune care influențează atitudinea generală de diagnosticare și terapeutică.

Diagnosticul se pune precoce, infecțiile acute fiind de cele mai multe ori dureroase. Excepție fac unele abcese dentare cu evoluție torpidă. De ase-

menea, granuloamele cronice periapicale au deseori o simptomatologie redusă.

Aceste infecții se produc deseori în spații închise (pulpa dentară, țesutul periapical), relativ greu drenabil spontan, dar ușor de drenat prin intervenții stomatologice care constituie principalul tratament.

Etiologia acestor infecții este de obicei mixtă, cu flora normală orală, formată din bacterii aerobe (coci gram-pozitivi, și mai ales bacili gram-negativi) și anaerobe (care dau mirosul putrid de gangrenă pulpară). Sensibilitatea la antibiotice a acestor bacterii este deseori redusă, astfel încât ele sînt mai bine influențate local de antiseptice decît de antibiotice, chiar dacă acestea sînt bactericide.

Terapia antibacteriană sistemică are de obicei rol secundar față de drenajul stomatologic, atît în infecțiile acute, cît — mai ales, — în cele cronice. Indicațiile ei sînt infecțiile cu caracter extensiv și terenul cu factori de risc crescut (cardiaci valvulari, vîrstnici ș.a.). Alegerea antibioticelor se face pe bază logică, preferîndu-se cele active pe bacili gram-negativi aerobi și anaerobi și — eventual — cele care se concentrează în salivă.

Pulpita acută se tratează prin dezobstruare stomatologică, „sterilizare” cu antiseptice locale și obturare definitivă.

Abcesul periapical nedrenat spontan sau drenat insuficient se incizează, antibioticele fiind de obicei inutile în această situație. În abcesele depistate foarte precoce, precum și în cele însoțite de celulită întinsă, se administrează sistemic antibiotice, preferînd penicilină G, eritromicină, tetraciclină sau cotrimoxazol.

Abcesul planșeului bucal („angina Ludwig”) este deseori de origine den-

tară. Bombarea foarte dureroasă a regiunii sublinguale, disfagia, uneori dispneea, febra mare permit diagnosticul. Etiologia este de obicei streptococică și — ca atare — penicilina G în doze mari este cea mai indicată. Obstrucția respiratorie importantă poate face necesar drenajul chirurgical, asociindu-se la nevoie și traheostomia.

Osteomiелita maxilară se tratează chirurgical, făcîndu-se eforturi de a izola bacteriile din focarul osos, pentru alegerea mai corectă a antibioticelor.

Granulomul cronic periapical se poate asana numai chirurgical.

Profilaxia bacteriemiei în cursul extracțiilor și a altor tratamente stomatologice la bolnavii cu risc crescut se face administrînd imediat înainte și încă 2—3 zile după intervenție, la interval de 6—8 ore, penicilină G 1 600 000 U.I./24 ore intramuscular (sau ampicilină 3 g/24 ore per oral), asociată cu streptomycină sau kanamicină 1 g /24 ore.

8.4. STOMATITELE ACUTE

Stomatitele acute sînt boli caracterizate printr-o inflamație a mucoasei orale, a gingiilor și a limbii, traduse clinic prin roșeață, vezicule, ulcerări sau depozite aderente. Ele sînt de etiopatogenie infecțioasă și neinfecțioasă.

8.4.1. STOMATITELE NEINFECȚIOASE

Stomatitele neinfecțioase au cauze foarte variate: traumatisme (mușcătură greșită, lucrări dentare defectuoase, căldură excesivă), toxice (mercur, plumb, bismut), metabolice (insuficiență renală), caustice (dezinfecțante prea concentrate), carențiale (vitamine din gru-

pul B, acid folic, fier), hemopatii (leucemie, pancitopenie), imunologice (stomatita aftoasă recidivantă — a nu se confunda cu febra aftoasă care este o boală virală) sau necunoscute (pemfigus vulgar, sindromul mucocutanat Stevens-Johnson, boala Behçet).

Leziunile orale se suprainfectează cu flora normală orală, dar aceasta nu modifică de cele mai multe ori evoluția proprie a bolii de fond.

Diagnosticul se face pe baza anamnezei, examenului local și general și pe urmărirea evoluției. Examenul hematologic este obligatoriu pentru depistarea unei eventuale hemopatii maligne. Frotiurile și culturile din leziuni sînt de obicei nesemnificative, ele evidențiind flora bacteriană și micotică normală orală care de obicei nu are semnificație etiologică.

Terapia este aceea a bolii de fond. Antibioticele sînt de obicei contraindicate, favorizînd invazia micotică. Igiena bucală, evitarea alimentelor iritante — la nevoie analgezice sau anestezice locale — completează tratamentul. Antisepticele locale (guano-tiazona — *Faringosept*, *Dequalinium*) pot avea uneori un efect favorabil. Uneori sînt utile tabletele de supt conținînd enzime proteolitice, care favorizează îndepărtarea țesuturilor devitalizate.

8.4.2. STOMATITELE INFECȚIOASE

8.4.2.1. GINGIVOSTOMATITA ACUTĂ HERPETICĂ

Este produsă de infecția primară cu *Herpesvirus hominis* tip 1, mai ales la sugar, unde evoluează uneori foarte grav, cu generalizare. Infecția herpetică recidivantă (la copii mai mari și adulți) cuprinde de obicei doar buzele și joncțiunea mucocutanată.

Diagnosticul se pune clinic pe prezența de vezicule pe mucoasa orală, gingii, buze, dureri locale accentuate, halitoză, adenopatie cervicală, la care se adaugă fenomene generale, uneori accentuate (febră, curbatură). Veziculele se ulcerează rapid și vindecarea survine în 1—2 săptămîni. Uneori se produc suprainfecții. Metodele virologice se întrebuintează doar în cazurile grave, la sugar, unde se poate izola virusul din diferite organe la necropsie. Pe fundul veziculelor proaspete se pot găsi celule gigante multinucleate, caracteristice infecțiilor produse de herpesvirusuri.

Terapia este simptomatică — locală și generală — și de evitare a suprainfecțiilor bacteriene prin măsuri de igienă și — eventual — prin antiseptice orale. La sugar se face o terapie intensivă, eventual asociînd — cu rezultate incerte și uneori cu accidente — iododesoxiuridina (IDU) sau, se pare mai avantajos, adeninarabinozida (Ara-A). Boala fiind contagioasă pentru copii, se iau măsuri de profilaxie nespecifică (izolare, curățenie, dezinfecție etc.).

8.4.2.2. HERPANGINA

Herpangina este o infecție produsă mai ales de virusuri *Coxsackie A*, dar și de unele virusuri *Coxsackie B* și *echo*. Apare mai ales la copii pînă la 7 ani, uneori în mici epidemii.

Diagnosticul se face pe găsirea a 15—20 de vezicule de 1—2 mm diametru, puțin dureroase, situate cu precădere pe polul orofaringian posterior, pe un fond congestiv difuz. Foarte rar se găsesc cîteva vezicule pe organele genitale sau pe tegumente. Manifestările generale sînt moderate și durează 1—2 zile. Investigațiile virusologice ale exsudatului faringian

și al materiilor focale, precum și cele serologice sînt indicate doar în izbucniri epidemice.

Terapia este simptomatică.

8.4.2.3. BOALA GURII, MÎINILOR ȘI PICIOARELOR

Este o infecție ușoară, uneori epidemică, a copiilor pînă la 10 ani, produsă de virusuri *Coxsackie A* tip 16, mai rar tip 10 și 5.

Diagnosticul prezumtiv este epidemiologic și clinic: vezicule de 1—8 mm, puține la număr, situate oriunde pe mucoasa bucofaringiană, însoțite uneori de febră mică ce durează cîteva zile. Inconstant apar vezicule de 4—5 mm diametru, în număr mic pe dosul degetelor și marginea călcîielor, mai rar pe palme și plante. Diagnosticul etiologic poate fi precizat prin examene virusologice și serologice.

Terapia este de obicei inutilă, vindecarea survenind spontan.

8.4.2.4. FEBRA AFTOASĂ

Febra aftoasă este o zoonoză a vitelor mari și mici, transmisă foarte rar omului, în urma unui contact strîns cu animalele bolnave (excrețiile și tegumentele lor, consumul de lapte sau carne insuficient tratate termic). Boala este produsă de un virus specific, neavînd nici o legătură cu stomatita aftoasă recidivantă, boală cu etiopatogenie obscură, posibil imunologică.

Diagnosticul se bazează în special pe criterii epidemiologice. Dată fiind raritatea bolii la om, chiar în prezența acestor criterii, diagnosticul se va pune cu prudență. După 2—3 zile de manifestare a unor fenomene infecțioase generale, apar vezicule pe mucoasa orală, limbă, buze și uneori interdigital, pe palme și plante. Boala evo-

luază de obicei ușor, dar vindecarea leziunilor se produce numai după 2—3 săptămîni, fără a lăsa cicatrice. Confirmarea etiologiei se face serologic sau prin izolarea virusului din vezicule.

Terapia este simptomatică.

8.4.2.5. GINGIVOSTOMATITA ULCERONECROTICĂ

Denumită și infecția Vincent, această boală este produsă de o asociere de anaerobi (fuzobacterii, *Bacteroides*, vibrioni, spirochete și altele) care sînt germeni nepatogeni în mod normal. Boala se produce în prezența unor factori favorizanți, ca: existența unor necroze epiteliale prin infecție virală (de ex. herpes), o igienă defectuoasă, o reactivitate antiinfecțioasă anormală, subnutriție. Rareori apar izbucniri epidemice, mai ales printre copii. Aceeași asociere fuzospirilară poate produce angine ulceronecrotice, de obicei unilaterale, infecții ale unor ulcere ale membrelor, ale mușcăturilor de om, sau poate apărea în bronșiectazii.

Diagnosticul se bazează pe aspectul clinic: leziuni ulcero-necrotice singurînde și dureroase ale gingiilor, mai ales ale papilelor interdental, halitoză putridă, adenopatie satelită. Febra există doar dacă leziunea este extensivă la țesutul gingival din jur, la părțile moi și osoase ale regiunii maxilofaciale (*noma*) sau la amigdale (angina ulceronecrotică Plaut-Vincent). Boala se poate vindeca spontan; alteori recidivează sau evoluează prelungit.

Frotiurile din țesuturile necrozate evidențiază o cantitate mare de fuzospirili, fapt care are o semnificație relativă, dat fiind că aceste microorganisme se pot găsi în gură și la persoane sănătoase.

Terapia se face cu metronidazol 250 mg×3/24 ore, supt înainte de a fi

înghițit, sau cu penicilină G 1 200 000 U.I. / 24 ore sau cu tetraciclină 1—2 g/24 ore, toate administrându-se o perioadă de timp de 7—10 zile. Se adaugă igiena locală, tablete de supt cu enzime proteolitice, detartrajul dinților, tratamentul bolilor de fond. Pierderile mari de substanță care se pot înregistra în *noma* — boală foarte gravă, care actualmente este aproape complet dispărută — trebuie corectate prin plastii chirurgicale.

8.4.2.6. STOMATITA CANDIDIAZICĂ

Denumită și *muguet*, această stomatită se întâlnește frecvent la persoanele cu reactivitate scăzută (sugari, vîrstnici, bolnavi cu boli severe de fond), precum și în cursul tratamentelor cu antibiotice, mai ales cu cele cu spectru larg de acțiune, dar și cu penicilină G.

Diagnosticul este în primul rînd clinic. Infecția se poate manifesta prin usturimi ale mucoasei orale, a amigdalelor și a limbii, prin congestia acestor mucoase. Mai frecvent — există depozite, albicioase, uneori confluențe, ușor sau mai greu detașabile și care pot fi lipsite de simptome. Mai rar, infecția poate cuprinde vîlul, esofagul, bronhiile sau poate interesa plicile cutanate, organele genitale feminine sau regiunea perianală.

Examenul frotiurilor evidențiază mase încălcite de micelii și levuri. Culturile pe mediul Sabouraud nu au valoare diagnostică în lipsa semnelor clinice, deoarece *Candida* se găsește — în cantitate mică — și pe mucoasele normale. Acordarea unei semnificații simplelor culturi poate duce la diagnosticul eronat de candidiază, la tratamente prelungite, inutile și la crearea unei obsesii bolnavului.

Terapia se face cu nistatină (*Stamincin*), sub formă de pulbere, suspensie

apoasă sau în glicerină, aplicată local de cîteva ori pe zi și apoi înghițită, pentru a influența și eventuala extindere digestivă. Înghițirea tabletelor întregi are efect doar pe candidiaza tubului digestiv inferior, deoarece medicamentul este neresorbabil. Asocierea sistematică a antimicotice (nistatină, amfotericină B) la terapia cu antibiotice cu larg spectru de acțiune nu s-a dovedit utilă. Gargara cu soluție de bicarbonat de sodiu are efect curativ foarte slab, ca și badijonatul cu soluție de violet de gențiană.

Profilaxia se face prin menținerea igienei orale.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Cawson R. A., McSwiggan D. A. — Outbreak of hand-foot and mouth disease in dental hospital, *Oral Surg.*, 1969, 27, 45. 4.
 * * * — Foot-and mouth disease in uman, *Lancet*, 1967, 1, 994.
 Nahmias A. J., Roizman B. — Infection with Herpes simplex viruses 1 and 2 (Third of three parts), *New Engl. J. Med.*, 1973, 289, 781.
 * * * — Recurrent oral ulceration, *Brit. med. J.*, 1974, 3, 757.
 Southam J. C. și colab. — Oral herpetic infection in adults: clinical, histologic and cytologic features, *Brit. J. Derm.* 1968, 80, 248.

8.5. INFECȚIILE GLANDELOR SALIVARE

8.5.1. OREIONUL

Oreionul este cea mai frecventă dintre bolile glandelor salivare. Virusul urlian produce o infecție sistemică care determină localizări fie succesive (de ordine variată), fie concomitente, în glandele salivare, gonade, pancreas, meninge, tiroidă, timus etc. Boala, apare sub formă sporadică, sau — mai rar — în epidemii.

Diagnosticul clinic se pune pe apariția, după o incubatie de cca 3 săptămîni, a unui sindrom infecțios general inconstant, de obicei moderat, și a unor tumefacții asimetrice, dureroase, ale unor glande salivare, mai frecvent ale parotidei. Tegumentele care acoperă glanda interesată sînt întinse, uneori ușor congestionate, și se poate percepe un edem gelatinos care înconjoară glanda. Orificiul canalului Stensen este congestionat, proeminent și lasă să se scurgă la presiunea exercitată de parotidă o salivă de aspect normal. După cîteva zile, tumefacția glandei afectate începe să regreseze și pot apărea noi determinări glandulare.

Interesarea testiculului este însoțită de o creștere importantă a febrei, de frison și tumefacția foarte dureroasă a unui testicul, eventual și a epididimului.

Determinarea meningiană clinică este rară și are aspectul unei meningite benigne cu lichid clar. Numărul de celule din lichidul cefalorahidian este aproape constant crescut la cîteva zeci, mai rar la cîteva sute/mm³, chiar în lipsa sindromului meningian.

Determinarea pancreatică subclinică — manifestată prin creșterea amilazelor serice — este frecventă, dar cea clinică (dureri abdominale superioare, în bară, diaree) este rară.

Mult mai rar se întîlnesc tiroidite, ovarite, hepatite discrete, miocardite, trombocitopenii. Uneori, la 2—3 săptămîni de la început, apare o poliartrită ce interesează mai ales articulațiile mari și se vindecă total în cîteva săptămîni.

Laboratorul ajută de obicei diagnosticul prin investigații nespecifice: dozarea amilazelor în ser și urină, examenul lichidului cefalorahidian. Rarori este necesară izolarea virusului din L.C.R., sînge, salivă sau practicarea reacțiilor serologice. Intrader-

moreacția cu virus ucis este de tip hipersensibilitate întîrziată și are valoare diagnostică mică.

Terapia este simptomatică: analgezice, dietă ușoară. Repausul la pat este indicat pe perioada febrilă. Extinderea sa nu previne determinările urliene ulterioare. În orhită, prednisonul — administrat dimineața în doză unică de 60 mg/24 ore timp de cîteva zile succesiv, apoi la fiecare 2 zile — influențează net favorabil boala. În celelalte determinări, corticoterapia nu are același efect, putînd produce uneori o recrudescență a fenomenelor la întrerupere. Estrogenii, puna cu gheață pe testicule, suspensorul au efecte mult mai puțin evidente. Toate antibioticele sînt ineficiente.

Profilaxia se face prin mijloace nespecifice. Se recomandă izolarea pe timp de 2 săptămîni. Vaccinul viu atenuat este foarte eficace. Este recomandat adolescenților și tinerilor, mai ales în colectivități. Imunoglobulinele specifice — și nu cele standard — administrate în primele zile ale incubatiei previn orhita, nu întotdeauna și afectarea glandelor salivare.

8.5.2. PAROTIDITELE SUPURATE

Apar de obicei ca o complicație a unor boli grave de fond (insuficiență renală cronică, diabet zaharat, neoplasme, operații etc.). Infecția este favorizată de o igienă orală defectuoasă, de scăderea secreției salivare prin deshidratare și de deprimarea reactivității antiinfecțioase. Uneori, este o complicație, cîteodată recidivantă, a sindromului Sjögren și a litiazei salivare.

Diagnosticul clinic se face prin constatarea unei tumefacții parotidiene, uneori foarte dureroasă, alteori — la bolnavii grav anterior — puțin dure-

roasă. Fenomenele infecțioase generale sînt variabile ca intensitate. La exprimarea glandei, pe canalul Stensen se poate scurge o secreție purulentă, în care frotiul și culturile evidențiază bacteria în cauză, de obicei stafilococ, dar uneori bacili gramnegativi aerobi sau anaerobi.

Terapia de elecție se face cu antibiotice alese după examenul bacteriologic. Oxacilina, eritromicina, cotrimoxazolul sînt cele mai întrebuintate. Incizarea parotidei nu este de obicei necesară. În unele inflamații cronice ale glandelor, în care se cultivă pneumococ din saliva recoltată prin cateterismul canalului Stensen, antibioticoterapia nu pare a fi eficace.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Thibault J. C., Comissionat Y., Lepoivre M.
— Les parotidites, C a h. Col. M é d.,
1969, 10, 797.

8.6. INFECȚIILE INTESTINALE

Infecțiile intestinale sînt cele mai frecvente infecții ale omului, după cele respiratorii.

De o gravitate mică în general, ele pot produce însă și îmbolnăviri cu o mortalitate ridicată la sugari și copii mici, bătrîni, operați, în focarele de toxiinfecții alimentare și în epidemiile de holeră sau de dizenterie.

Manifestarea lor clinică principală este *sindromul de diaree acută*, însoțit — în formele severe — de *sindromul de deshidratare* cu intensitate variată.

Atitudinea actuală practică în diagnosticarea, terapia și profilaxia acestor infecții se bazează pe unele date de fiziologie etiologie, patogenie și epidemiologie care interesează multe specialități medicale și chirurgicale.

8.6.1. BOLILE DIAREICE ACUTE DE ORIGINE INFECȚIOASĂ

Diareele acute sînt principala formă clinică a infecțiilor tubului digestiv, cu incidență foarte mare și evoluție uneori foarte gravă.

8.6.1.1. PATOGENIA

Unele date de patogenie permit stabilirea unei corelații raționale între etiologie și aspectul clinic și explică unele aspecte de epidemiologie și de diagnostic de laborator ale diareelor acute.

Organismul-gazdă normal se apără foarte bine împotriva infecțiilor digestive. Această apărare este în primul rînd *locală*. Ea se datorește unor *factori antimicrobieni* ca: lizozimul din salivă, aciditatea gastrică, anticorpii intestinali (IgA secretorii, active pe bacteriile și virusurile patogene, dar doar în mică măsură pe enterotoxine) și — la sugari — anticorpii materni din lapte (activi, de exemplu, față de tulpinile de *E.coli* enteropatogen). Alt factor important de apărare îl constituie *motilitatea tubului digestiv* care contribuie la eliminarea florei normale tranzitorii și a excesului de floră rezidentă. În sfîrșit, un alt factor este *ecosistemul florei normale*, cu care germenii exogeni intră în competiție pentru spațiu și hrană. Unii cataboliți ai florei rezidente anaerobe din colon (acizii grași volatili cu lanț scurt și acizii acetic, propionic, butiric) au acțiune antibacteriană. Apărarea contra infecțiilor digestive beneficiază și de unii *factori generali*, mai puțin studiați, care — atunci cînd sînt diminuați (extremele de vîrstă, subnutri-

ția, debilitatea) — creează o tendință spre diaree.

Agenții infecțioși ai diareelor au o serie de *caractere de patogenitate* care concură la declanșarea bolii.

Doza minimă infectantă este foarte diferită pentru diferitele specii de bacterii. Ea este mică pentru *Shigella*: 10^1 - 10^2 (în colon pot atinge în cursul dizenteriei concentrații maxime de 10^7 - 10^9 bacili/ml de conținut!), fapt care explică posibilitatea transmiterii directe interumane. La alți germeni, doza minimă infectantă este mult mai mare: pentru *Salmonella* 10^5 , iar pentru *E. coli* și *Vibrio cholerae* 10^8 . Aceste infecții se transmit prin apă și alimente în care bacteriile respective s-au putut înmulți suficient, înainte de ingerare. Unele bacterii posedă o *enterotoxină* (*Shigella*, *Vibrio cholerae*, unii *E. coli* sau *Staphylococcus* ș.a.) variat termostabilă și care acționează direct pe epitelul intestinal, activând adenilciclaza, care determină creșterea conținutului celular de adenozinmonofosfat ciclic (AMP-C), stimulat și de prostaglandine.

Există apoi *variații de virulență* la diversele tulpini de *E. coli*, *Shigella*, *Salmonella*. La *E. coli* și *Shigella*, această virulență este în raport direct cu capacitatea lor de a adera pe unii receptori specifici de la suprafața mucoasei intestinale și de a pătrunde apoi în enterocite.

Tropismul variat pentru anumite niveluri ale tubului digestiv sau pentru anumite zone ale grosimii peretelui acestuia (epiteliu, lamina propria etc.) sînt alți factori diferențiali de patogenitate. *Rezistența variată la antibiotice*, deseori episomală, transmisibilă interbacterian, constituie un alt factor indirect de patogenitate.

Mecanismul producerii diareei constă în diverse modificări patologice

produse de factorii menționați. Absorbția intestinală este scăzută și astfel lichidele ingerate și cele secretate de glandele anexe se acumulează în lumenul intestinal. Permeabilitatea mucoasei și a vaselor ei este crescută deseori, producîndu-se o exsorbție de lichide și de electroliți, la care se adaugă uneori și o creștere a cantității de secreții ale glandelor anexe. Prezența intraluminală a unei cantități crescute — ca urmare a tulburărilor de digestie și absorbție produse — a unor substanțe solubile, neresorbabile, crește local presiunea osmotică, atrăgînd cantități suplimentare de apă. În sfîrșit, motilitatea digestivă crescută scade și mai mult capacitatea de absorbție a mucoasei. Toate aceste mecanisme duc pînă la urmă la pierderea unei cantități crescute de apă și de electroliți care, adăugate la un aport scăzut datorită grețurilor, vărsăturilor sau opririi intenționate a ingestiei, duc la o hipovolemie și hipoelectrolitemie care ating proporții grave, mai ales în gastroenteritele acute ale sugarilor și în holeră.

Din punct de vedere *morfologic*, mucoasa digestivă este uneori nemodificată, dominînd patogenie tulburările funcționale (holeră). Alteori, mucoasa reacționează la diferitele noxe printr-un număr limitat de leziuni, evidențiate doar recent prin metoda biopsiilor. Astfel, se pot produce: adîncirea criptelor, cu aspect hipertrofic, scurta-re vîlozităților, creșterea numărului de celule mucoase și inflamatorii, mitoze înmulțite în enterocite, anomalii în celulele absorbante.

Se pot distinge mai multe *tipuri patogene de diaree acute de origine infecțioasă*, în funcție de locul de multiplicare a diversilor agenți și de mecanismul prin care ei produc diareea. Acestor tipuri patogene le corespund anumite aspecte clinice, caractere mi-

Diareele acute infecțioase. Tipuri

Tipul bolii și variantele	Agentul infecțios		
	Specia	Multiplificarea agenților (nivelul, intensitatea, diseminarea sistemică) ¹	Toxina (tipul, cantitatea)
1. Intoxicații alimentare de origine infecțioasă: Stafilococice Botulinice	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Clostridium botulinum</i>	alimente înainte de a fi ingerate +++ lumen intestinal ± diseminare sistemică—	enterotoxină +++ neurotoxină +++
2. Toxiinfecții alimentare	<i>Salmonella</i> sp. și alte enterobacteriacee, <i>Pseudomonas</i> sp., <i>Sta-</i> <i>phylococcus</i> sp. <i>Clostridium perfringens</i> <i>Bacillus</i> sp.	alimente înainte de a fi ingerate +++ lumen intestinal + diseminare sistemică ±	enterotoxină ± idem idem idem
3. Diaree postantibiotice: — Stafilococice — Cu <i>Pseudomonas</i> — Cu <i>Proteus</i> — Colienterite — Candidiază intes- tinală — Colită pseudomem- branoasă produsă de lincosanide	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas</i> sp. <i>Proteus</i> sp. <i>E. coli</i> enteropatogene <i>Candida albicans</i> dezechilibru ecologic intestinal	lumenul intestinului sub- țire și al colonului +++ epiteliu intestinal + (+++) diseminare sistemică ±	enterotoxină ++ enterotoxină ++, endotoxi- nă + idem idem — ?
4. Holeră Diaree holeriforme: — Unele colienterite — Unele salmoneloze	<i>Vibrio cholerae</i> <i>E. coli</i> enteropatogene, toxigene, neinvazive <i>Salmonella</i> sp. de ori- gine animală	lumen al intestinului sub- țire +++ epiteliu intestinal ± diseminare sistemică —	enterotoxină +++ idem idem
5. Dizenterie: — Shigeloze — Unele colienterite — Unele salmoneloze — Unele toxiinfecții ali- mentare	<i>Shigella</i> sp. <i>E. coli</i> enteropatogene invazive <i>Salmonella</i> sp. de ori- gine animală <i>Vibrio parahaemoly-</i> <i>ticus</i>	epiteliu al colonului, ul- cerații superficiale +++ epiteliu al intestinului subțire +++ diseminare sistemică —	enterotoxină + (endotoxină la <i>S. dysenteriae</i>) enterotoxină + idem idem
6. Salmoneloze, cele mai multe dintre ele	<i>Salmonella</i> sp. de ori- gine animală	epiteliu și lamina propria ileală +++ diseminare sistemică ±	enterotoxină +

1. Multiplificarea agenților. Se referă la tipul respectiv al bolii și variantele sale, indiferent de etio-
2. Agenți sugestivi. Valoarea examenului bacterioscopie direct a fecalelor (eventual imunofluorescență): +++
3. Terapie etiopatogenică trebuie însoțită, în cazurile grave precedată, de o terapie nespecifică, adaptată la caz, care
sau infecțios, terapia aidozei, dieta de cruțare, terapia simptomatică (spasmolitice, antiemetice, antipiretice, analge-

Tabelul 8.II.

patogenice, diagnostic rapid și terapie

Materii fecale				Terapie etiopatogenică ²
Macroscopic		Microscopic		
Aspectul	Cantitatea	Celule inflamatorii	Agenti sugestivi ³	
apos (sanguinolent) apos	+++ ±	leucocite ± (++)	— —	— Antitoxină botulinică, guanină
— apos, bilios	++(+++) ++ ++	polinucleare ±	la toate: — <i>Clostridium</i> + <i>Bacillus</i> sp. +	Antibioticele sînt contraindicate, cu excepția rarilor cazuri de diseminare sistemică. Antisepticele intestinale (<i>Saprosan</i> , <i>Mezaform</i>) au efect îndoielnic
la toate aspectul poate fi: apos, bilios, mucos, pseudomembranos, sanguinolent	+++ (++)	leucocite +++ hematii + (+++)	<i>Staphylococcus</i> +++ <i>Candida</i> +++	Întotdeauna oprirea antibioticelor Antistafilococice de rezervă Ampicilină, cotrimoxazol, aminoglicozide Nistatin Colestiramin (corticosteroizi ±)
la toate: apos, fără fecale („zeamă de orez“)	+++	—	<i>V.cholerae</i> ++ <i>E. coli</i> enteropatogen ++ —	Tetraciclină, cloramfenicol, furazolidon Ampicilină, cotrimoxazol, aminoglicozide
la toate: apos, mucos, sanguinolent, purulent, fără fecale	+(+++)	polinucleare +++ hematii + (+++)	— — — —	Tetraciclină, cotrimoxazol, ampicilină etc. Ampicilină, cotrimoxazol, aminoglicozide Antibioticele sînt de obicei contraindicate
apos, bilios, mucos	++(+++)	polinucleare +	—	Antibioticele sînt de obicei contraindicate

logie.

mare, ++ medie, + mică, — absentă.

are un rol decisiv de oare mai multe ori: rehidratarea și înlocuirea electrolitilor pierduți, terapia șocului hipovolemice (zice), terapia patogenică (antiprostaglandine, cum este acidul acetilsalicilic ș.a.).

Tipul bolii și variantele	Agentul infecțios		
	Specia	Multiplcarea agenților (nivelul, intensitatea, diseminarea sistemică) ¹	Toxina (tipul, cantitatea)
7. Febră tifoidă Febre paratifoide	<i>Salmonella typhi</i> <i>Salmonella paratyphi</i> , A, B, C (foarte rar și altele)	<i>lamina propria</i> ileală + plăci Peyer (necroză); gan- glioni mezenterici +++ diseminare limfohemato- genă ++	endotoxină + (++)
8. Gastroenterite virale: — G.o. acute, infec- țioase, nebacteriene — „Boli minore“ diges- tive — Diaree acute, stea- toaree	Orbivirusuri, coro- navirusuri ș.a. Enterovirusuri (<i>Cox- sackie</i> , <i>Echo</i> , polio) Reovirusuri	epiteliu gastrointestinal, <i>lamina propria</i> , țesuturi limfatice intestinale +++ diseminare limfohemato- genă ±	—
9. Dizenterie amibiană	<i>Entamoeba histolytica</i>	lumen și epitelium al co- lonului, ulcerații profun- de „în buton“ +++ diseminare portală, ab- ces hepatic +	—

croscopice ale scaunelor și atitudinii terapeutice (fig. 8.2. și tabelul 8.II.).

1. În unele intoxicații alimentare, bacteriile se înmulțesc și produc *exotoxine* în alimente înainte ca acestea să fie ingerate și doar foarte puțin, ulterior, în intestin.

Enterotoxina termostabilă produsă de *Staphylococcus aureus* este absorbită în intestin și determină — după 1—6 ore de la ingestia alimentului contaminat — vărsături (prin iritația centrului vomitiv) și diaree apoasă cu leucocite puține.

Clostridium botulinum produce în alimente o neurotoxină puternică — relativ termostabilă — care, absorbită în intestin, produce după 3—36 de ore manifestări neurologice. Doar în unele cazuri apar și grețuri, vărsături și diaree fără leucocite în scaun.

Manifestări digestive și extradigestive, uneori asemănătoare, se produc

și prin ingestia de toxine vegetale (ciuperca *Amanita phalloides*), de metale grele sau de alte toxine nebacteriene.

Terapia toxiinfecțiilor alimentare stafilococice constă în rehidratare. În botulism se neutralizează neurotoxina circulantă (ser. antibotulinic), se antagonizează efectul toxinei (clorhidrat de guanină), se elimină toxina rămasă în tubul digestiv (purgative, clisme) și se aplică, la nevoie, terapie intensivă respiratorie. Antibioticele sînt ineficiente în ambele situații.

2. În toxiinfecțiile alimentare, boala este produsă de *multiplicarea masivă* (peste 10^6 /gram) în alimente, înainte de ingestia lor, a unor bacterii, care, atunci cînd se află în cantitate mică sînt deloc sau doar foarte slab patogene. Multiplicarea lor ulterioară în intestin este limitată. În scaune nu se găsesc leucocite.

(Continuare) Tabelul 8.II.

Materii fecale				Terapie etiopatogenică*
Macroscopie		Microscopie		
Aspectul	Cantitatea	Celule inflamatorii	Agenți sugestivi*	
apos	±	mononucleare +(++)	— —	Cloramfenicol, ampicilină, cotrimoxazol
apos, mucos	+(+++)	—	orbivirusuri (mi- croscopie elec- tronică) — —	—
apos, mucos, san- guinolent cu fecale	+(++)	polinucleare ++ hematii ++	<i>E. histolytica</i>	Metronidazol, tinidazol, tetraciclină

În aceste condiții, *Clostridium perfringens* produce diaree după 10—20 de ore de la ingestia alimentului contaminat, datorită enterotoxinei eliminate.

Unele salmonele multiplicat masiv în alimente produc diaree și manifestări sistemice după 1—2 zile.

Terapia de bază este și aici rehidratarea. Antibioticele sînt de obicei ineficiente.

3. *Diareele postantibioticoterapie cu spectru larg* (de obicei cu tetraciline, dar și aminoglicozide, cloramfenicol și altele) sînt produse prin dezechilibrarea ecosistemului florei intestinale normale, cu inhibarea bacteriilor rezistente sensibile și proliferarea exagerată a celor rezistente de origine endogenă și exogenă. Cea mai gravă este enterita stafilococică (sindromul holeriform sau enterocolita pseudomem-

branoasă) produsă de *Staphylococcus aureus*, mai ales de tip fagic III, secretor de enterotoxină. Scaunele numeroase sînt apoase-mucoase, uneori purulente sanguinolente, cu pseudomembrane sau mulaje intestinale și conțin leucocite, hematii și o cantitate enormă de stafilococi, ușor de evidențiat pe frotiuri. Bolnavul este febril, deshidratat, intoxicat și moare deseori în șoc. Forme mai ușoare pot fi produse de *Pseudomonas*, *Proteus*, *E. coli*, fungi (*Candida albicans*). Diareea produsă de lincosanide are o patogenie mai complexă — în mare parte încă obscură — și o gravitate deseori foarte mare.

Diaree grave asemănătoare apar uneori postoperator, la bolnavii care nu au primit antibiotice.

Terapia acestor diaree constă în intreruperea antibioticului declanșa-

P A T O G E N I A

B O A L A

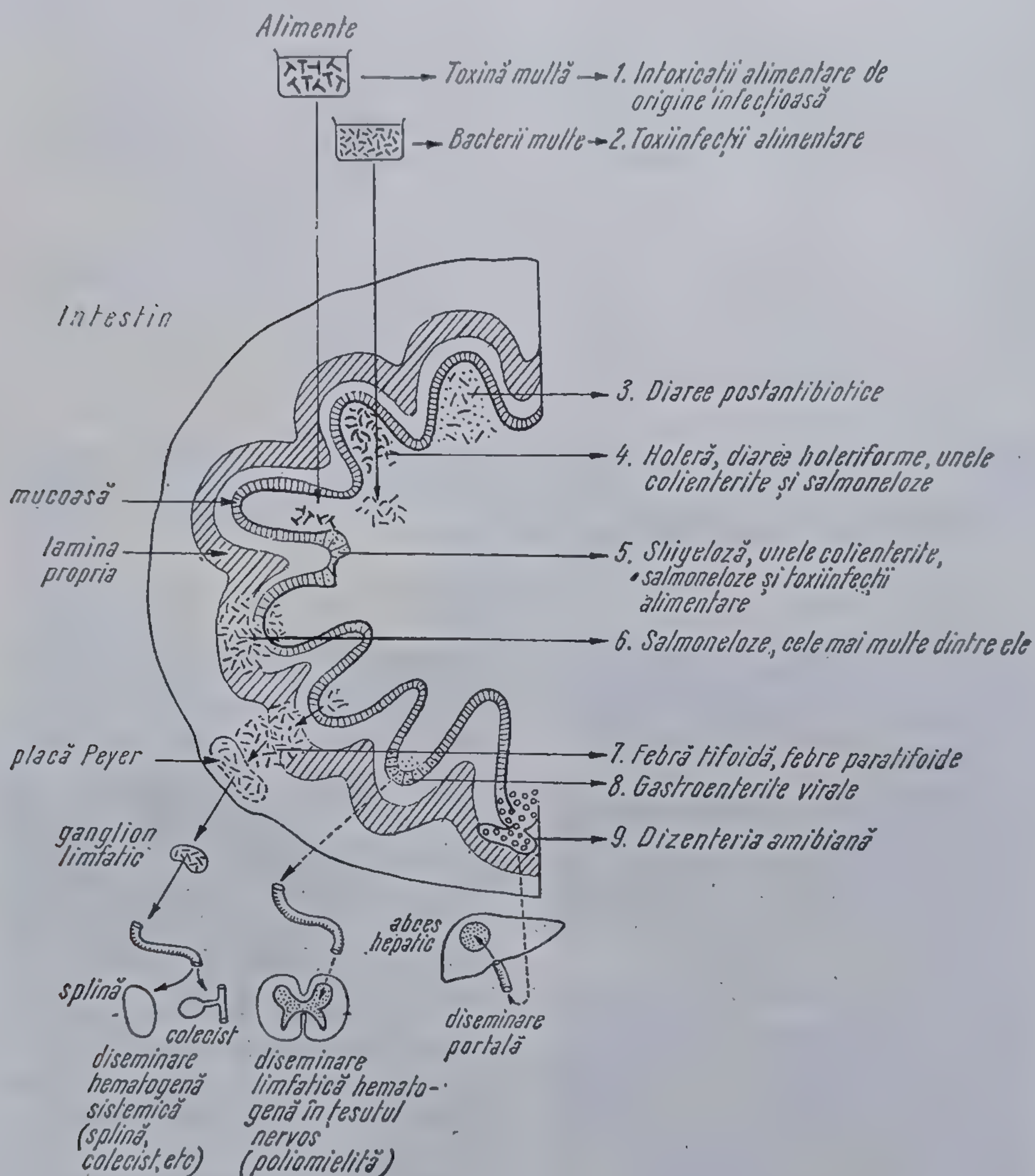


Fig. 8.2. — Diareele acute infecțioase. Tipuri patogenice.

tor, în desocare și apoi administrarea unui alt antibiotic activ pe bacteriile excesiv proliferate.

4. În holera, în unele diaree holeriforme, în gastroenterita produsă de unele tulpini de *E. coli* toxigene dar ne-

invazive și în diareele produse de unele salmonele de origine animală, bacteriile se alipesc de epiteli și se înmulțesc în lumenul intestinului subțire unde produc o enterotoxină, care determină o exsorbție importantă izotonică de lichide și electroliți. Rezultatul este producerea unei diaree apoase, cu concentrație de electroliți în scaune apropiată de aceea a plasmei. Boala este neînsoțită de leziuni morfologice, de apariția de leucocite în fecale și de febră.

Terapia principală constă în înlocuirea eficientă a apei și a electroliților pierduți. Antibioticele au un rol secundar: grăbesc sterilizarea intestinului (deci scad contagiozitatea) și scurtează uneori durata diareei (în holeră și colienterite). Ele pot avea însă efect nefavorabil în salmonelozele de origine animală.

5. *Shigella*, unii *E. coli* invazivi, dar netoxigeni, *Vibrio parahaemolyticus*, unele *Salmonella* de origine animală sînt moderat invazive. Ele pătrund în mucoasa intestinului gros (*Shigella*) sau subțire (*Salmonella*) și în celulele epiteliale unde se multiplică, producînd o reacție inflamatorie și leziuni celulare, care merg pînă la necroză cu ulceratii. Pătrunderea subepitelială este rară. *Shigella dysenteriae* (*Shiga*) produce și o enterotoxină (exotoxină) și o endotoxină, responsabile de lezarea celulelor epiteliale intestinale și a celulelor din sistemul nervos, participînd și în acest mod la producerea ulceratiilor pe colon și producînd manifestări neurotoxice. În aceste diaree, scaunele conțin mult mucus, leucocite polinucleare și hematii, care îi pot da aspectul macroscopic purulent și/sau sanguinolent. Există și o reacție generală tradusă prin febră, nu prea mare și de scurtă durată, curbatură ușoară etc.

Terapia vizează, pe lîngă menținerea echilibrului hidroelectrolitic, și oprirea prin antibiotice a replicării microorganismelor din mucoasă.

6. Salmonelele de origine animală (netifice) și unele tulpini de *E. coli* au deseori capacitatea de a trece prin mucoasa intestinului subțire și enterocite, fără a le leza apreciabil, și de a produce o inflamație a țesutului conjunctiv submucos (*lamina propria*). Aceasta determină apariția unei diaree apoase-mucoase, cu un număr moderat de leucocite polinucleare în scaun și cu manifestări infecțioase generale, de obicei, moderate. *Lamina propria* nu este decît foarte rareori depășită de salmonelele netifice (de origine animală).

Antibioticele nu influențează favorabil boala, ba chiar o pot prelungi și cresc incidența purtătorilor convalescenți.

7. Salmonelele tifice (*S. typhi*, *S. paratyphi A,B,C*) depășesc *lamina propria* a intestinului subțire. Ele pătrund succesiv în formațiunile limfoide ileale (pe care le tumefiază, le necrozează și le ulcerează), în ganglionii mezenterici și apoi — prin intermediul canalului toracic — în circulația sanguină sistemică. Rezultatul este producerea unei diaree inițiale, de mică amploare, cu prezența de celule mononucleare în scaun. Pe primul plan se situează însă manifestările sistemice datorite bacteriemiei: febră, sindrom encefalitic (starea tifică), splenomegalie etc.

Antibioticele reprezintă aici principală terapie.

8. Virusurile enterale se atașează și pătrund în epiteliul intestinului subțire, pe care îl lezează.

Enterovirusurile par să se localizeze și să se replice în epiteliul intestinal și în țesuturile limfoide din *lamina propria* și din plăcile Peyer, de unde

poate urma o diseminare la distanță în țesuturile nervoase și în unele țesuturi extranervose. Diareea este aici inconstantă, discretă, scurtă, apoasă, însoțită sau nu de ușoare manifestări infecțioase sistemice. Aceasta constituie una din formele obișnuite ale „boli minore”, care doar rareori este urmată, după un interval de câteva zile, de „boala majoră” cu determinări neurologice.

Cele mai frecvente cazuri de gastroenterită acută infecțioasă nebacteriană infantilă — boală întâlnită uneori și la adult și deseori foarte gravă — sunt produse de o serie de virusuri recent descrise. Cele mai importante sunt rotavirusurile (denumite și orbivirusuri, duovirusuri, astrovirusuri și cu alte denumiri încă provizorii). Mai rar, aceste diaree sunt produse de alte virusuri, asemănătoare cu reovirusurile și cu coronavirusurile, precum și de calicivirusuri. Toate aceste virusuri sunt înrudite din multe puncte de vedere cu unele virusuri patogene pentru animale, la care produc „diareea vițelilor”, „diareea felinei” ș.a. Ele pătrund în celulele epiteliale din intestinul subțire, probabil și din stomac, dar — spre deosebire de enterovirusuri — nu diseminează extradigestiv. Boala se caracterizează printr-o diaree apoasă, abundentă, care poate determina tulburări hidroelectrolitice foarte grave. Scaunele sunt lipsite de leucocite. Singura terapie eficientă este reechilibrarea hidroelectrolitică. Antibioticele sunt ineficiente și uneori nocive, accentuând sau prelungind diareea.

9. Protozoarele intestinale patogene sunt reprezentate mai ales de *Entamoeba histolytica*, care produce uneori, prin leziunile de mucoasă pe care le determină, dizenteria amibiană, iar alteori infecții digestive subclinice, dar

urmato de o diseminare portală sau/și sistemică a parazitului, cu formare de abcese, mai ales în ficat.

8.6.1.2. METODELE DE DIAGNOSTIC

Diagnosticul practic al diareelor acute parcurge de obicei două etape.

Prima etapă este a *diagnosticului de boală*, înțelegând prin aceasta precizarea nivelului tubului digestiv afectat preponderent (gastrită, enterită, rectită etc.), a formei clinice și/sau epidemiologice particulare (dizenterie, gastroenterită a sugarilor, toxinfecție alimentară, diaree a călătorilor, diaree postantibiotice, enterocolită pseudomembranoasă, necrotică ș.a.), a gravității (din punctul de vedere al pierderilor hidroelectrolitice — în primul rând — și din acela al toxicității, al tendinței la diseminare hematogenă etc.). De acest diagnostic depinde corectitudinea terapiei patogenice (etiologice) care — de obicei — este cea decisivă în recuperarea rapidă a bolnavului.

A doua etapă este a *diagnosticului etiologic*. Nu trebuie să se uite că, dacă cele mai multe cazuri de diaree acute sunt infecțioase, există totuși multe alte *diaree neinfecțioase*: colopatia funcțională, diareele „alergice”, cele prin deficite enzimaticе, cele prin purgative, prin diverse toxice, rectocolita hemoragică, ileita regională, diverticulita, tumorile digestive, diareele consecutive intervențiilor chirurgicale pe tubul digestiv ș.a.

Diagnosticul etiologic este de cele mai multe ori prezumtiv și numai în unele cazuri de certitudine. În diagnostic se folosesc criterii clinice și epidemiologice sugestive (în toxinfecții alimentare, dizenterie, holeră, infecții digestive nozocomiale etc.), criterii de laborator nespecifice (exa-

menul coprocitologic) și specifico (coprocultura, reacții serologice) precum și criterii paraclinice (rectosigmoidoscopie, examen radiologic, biopsie ș.a.). De acest diagnostic depind decizia aplicării și alegerea terapiei etiologice antibacteriene sau antiparazitare, terapie aplicată deseori abuziv de bolnavul însuși sau chiar de medic, tocmai din cauza dificultăților și lentorii obținerii datelor microbiologice.

În cele mai multe boli diareice acute (peste 80%) nu se poate preciza o etiologie cu mijloacele actuale, deoarece o bună parte din ele sînt produse de bacterii enterale saprofite, iar o altă parte importantă de virusuri (mai ales la copii).

Ancheta epidemiologică presupune investigații în trei direcții principale: alimente suspecte consumate; cazuri similare la alte persoane din jur; deplasări recente sau contacte cu persoane provenite din zone tropicale.

Examenul clinic complet trebuie obligatoriu combinat cu examenul macroscopic al scaunului, care furnizează date de cea mai mare importanță prin frecvența, volumul, conținutul său. Atenție trebuie dată și eventualelor fenomene clinice care însoțesc eliminarea scaunului (tenesme, senzația imperioasă sau falsă de defecare ș.a.).

Tactul rectal trebuie efectuat la oricare bolnav cu diaree mai prelungită sau cu manifestări ce se abat de la aspectul clasic al diareelor infecțioase obișnuite. El permite depistarea a cca 2/3 din cancerele rectale, a fecaloamelor însoțite de rectită supurată secundară (întîlnite mai ales la vîrstnici și la bolnavii cronici care stau la pat de multă vreme), a rectitelor supurate ce apar frecvent la bolnavii imuno-deprimați, a hemoroizilor și a tromboflebitelor hemoroidale, a fisurilor anale,

a unora dintre invaginațiile intestinale la sugari etc.

Rectosigmoidoscopia — tehnică relativ ușor de însușit — este de neînlocuit în diagnosticul cancerului rectal (peste 90% din ele pot fi astfel depistate), al rectocolitei ulcerose și — mai puțin important — în confirmarea anatomică a dizenteriei.

Examenul radiologic, rareori util în diferențierea diareelor acute, se face preferabil după atenuarea acestora, pentru a se evita unele aspecte înșelătoare. El are cea mai mare importanță în precizarea diagnosticului unor boli digestive inflamatorii cronice sau tumorale (care, la primele episoade de acutizare, pot fi confundate cu bolile diareice acute), cum sînt: boala Crohn, boala Whipple, colita ulcerosă, polipoza și diverticuloza (cu diverticulită) intestinală.

Examenul coprocitologic este un mijloc auxiliar de diagnostic etiologic prezumtiv, de mare utilitate practică. Metoda este ușor de realizat și dă rezultate orientative imediat. Un mic flocon de mucus, o picătură de materii fecale (eventual recoltate cu un tampon rectal) sînt amestecate pe o lamă de sticlă cu o cantitate aproximativ dublă de albastru de metilen Löffler. Se aplică o lamelă și se examinează cu obiectivul $\times 40$, după 2—3 min. Produsul poate fi păstrat eventual 24 de ore în cameră umedă, deoarece celulele nu sînt distruse în acest timp.

Prezența de leucocite în cantitate mare indică în cca 90% din cazuri o etiologie bacteriană. Leucocite multe cu peste 75% polinucleare se găsesc în infecțiile produse de *Shigella*, *Salmonella* și *E. coli* invaziv, precum și în rectocolita ulcerosă, în care se pot găsi și eozinofile. În febra tifoidă și diareea acută „alergică”, leucocitele

sînt mai puține și în proporție de cea 95% mononucleară. Absența leucocitelor pledează cu mare probabilitate pentru o etiologie bacteriană nespecifică sau virală, ceea ce contraindică un tratament antibacterian.

Coprocultura este o investigație de laborator dificil de executat care furnizează rezultatele relativ lent (în câteva zile) și care — atunci cînd nu evidențiază microorganisme specifice și aproape constant patogene — este greu de interpretat, chiar în contextul clinicoepidemiologic. Astfel, în cele mai multe dintre diareele acute, boli produse de bacterii saprofite, nespecifice sau/și de virusuri, ea nu dă informații utile. Coprocultura este însă principalul mijloc de stabilire a etiologiei în diareele acute produse de bacterii patogene: *Shigella*, *Salmonella*, *Vibrio cholerae*, *V. parahaemolyticus* și *E. coli* enteropatogen. Coprocultura va fi efectuată în toate cazurile în care se suspectează clinic și/sau epidemiologic aceste boli, precum și pentru depistarea excretorilor sănătoși.

Recoltarea materiilor fecale trebuie făcută corect și anume din porțiunea cea mai patologică a scaunului (fragmente de puroi sau mucus), eventual cu ajutorul unui tampon rectal. Produsul trebuie înșămîntat pe loc, pe mediile corespunzătoare bacteriei suspectate, sau trimis imediat la laborator, cu indicația suspectării etiologice („întit”), deoarece tehnologia coproculturii este foarte diferită în funcție de agentul căutat.

Interpretarea rezultatelor coproculturii este relativ ușoară în cazul evidențierii uneia dintre bacteriile amintite. Dacă bolnavul are o diaree acută, este foarte probabil că aceasta este produsă de agentul izolat. Dacă bol-

navul nu mai are diaree sau nici nu a avut el este un purtător.

Evidențierea în coprocultură a unor bacterii din flora normală fecală nu poate avea o semnificație decît dacă agentul respectiv este net preponderent numeric (de exemplu, peste 10 000 candidide/g) sau mai ales dacă a fost izolat în cantitate mare și din produsele patologice (lichid de vărsătură, fecale) ale altor bolnavi cu diaree din același focar. Un grad mai mare de certitudine asupra eventualului rol patogen al acestor bacterii poate fi obținut prin izolarea lor și din alimentele presupus cauzatoare ale diareei (stafilococi cu enterotoxină, clostridii, protei, candidide etc.).

Frotiul din materiile fecale colorat Gram este singurul capabil să precizeze etiologia în sindromul enterotoxic stafilococic postantibiotice, în care diagnosticul și terapia de urgență sînt esențiale pentru vindecare. În această boală flora bacteriană este formată aproape în exclusivitate din coci gram-pozitivi. Examinarea frotiului este foarte utilă și în enteritele cu *Candida* și *Bacillus anthracis* (cărbunele intestinal).

Examenul coproparazitologic se face macroscopic (pentru viermii adulți), microscopic — preferabil prin îmbogățire (pentru larve și ouă) — și prin culturi (de exemplu, pentru larvele de *Strongyloides*).

Examenul parazitologic al lichidului duodenal este foarte util în evidențierea protozoarului *Giardia lamblia* și a larvelor de *Strongyloides stercoralis*.

8.6.1.3. EPIDEMIOLOGIA

Caracterele epidemiologice ale diareelor acute au importanță mare în diagnostic, profilaxie și în terapie.

Clasificarea lor variază în funcție de conținutul noțiunii de „boli diareice acute”. Unii autori înțeleg prin acest termen doar diareele acute care nu au caractere clinice și epidemiologice distincte, excluzând din acest grup shigelozele, salmonelozele, diareele produse de *E. coli* enteropatogen, toxiiinfecțiile alimentare, holera, dizenteria amibiană. În această accepțiune, diareele acute sînt boli caracterizate prin: 1) existența lor pe tot globul, mai ales în prezența unor anumite condiții de mediu, igienă, ecologie; 2) apariția frecventă și repetată la toate vîrstele; 3) mortalitatea mare la sugari (chiar la populațiile cu nivel ridicat social-economic); 4) contagiozitate relativ mare, mai ales la sugari și copii mici; 5) scăderea incidenței lor, invers proporțional cu creșterea vîrstei. Aceste caractere rămîn relativ constante, indiferent dacă se izolează sau nu un agent etiologic, fapt care sugerează că cele mai multe dintre ele sînt infecțioase.

În textul de față includem în noțiunea de boli diareice acute și bolile excluse în concepția menționată mai sus.

Unele diaree acute sînt preponderent *endemice*:

- diareele care apar la copii mai mici de 5 ani, determinate de factori diferiți de cei ce determină boala la vîrste mai mari;

- diareele nespecifice ale populației de vîrstă mai mare de 5 ani;

- diareele călătorilor, legate de schimbări bruște ale condițiilor ecologice.

Aceste diaree, primele două constituind marea majoritate a tuturor diareelor, au o endemicitate care variază ca intensitate în funcție de condițiile de igienă, social-economice, geografice și sezonale, cu oscilații de la un an la altul. Rareori aceste diaree pot produce izbucniri epidemice.

Alte diaree sînt *endemoepidemice*:

- shigeloza (dizenteria bacilară);

- salmonelozele (toxiiinfecțiile alimentare);

- colienterita (diareea produsă de *E. coli* enteropatogen);

- diareele virale (cu rotavirusuri), mai frecvente la sugari;

- amibiaza (dizenteria amibiană);

- holera.

Aceste diaree specifice persistă endemic pe toată suprafața globului (primele patru) sau doar în regiunile tropicale (ultimele două), dar au un potențial mult mai mare de a produce izbucniri epidemice decît grupa anterior citată.

Diareele epidemice includ:

- diareele care apar în cursul dezastrelor naturale sau al celor produse de om;

- diareea epidemică a nou-născutului.

Caracteristica acestor îmbolnăviri este marea lor capacitate de a se extinde.

Diareele sporadice apar doar la persoanele care realizează condiții speciale:

- diareele din cursul tratamentelor cu antibiotice;

- diareele de la bolnavii cu resecții sau anastomozes digestive nefuncționale sau apărute după alte intervenții chirurgicale;

- diareele cu *Candida*;

- diareele cu *Vibrio parahaemolyticus* (rareori produc izbucniri epidemice).

Deși această clasificare este pe departe de a fi exhaustivă, iar etiologia infecțioasă sau prezumtiv infecțioasă a diferitelor boli este foarte variată, caracterele lor epidemiologice fundamentale sînt remarcabil de constante.

Rezervorul principal de infecție este omul. Salmonellele de origine animală

produce un număr variabil de îmbolnăviri. Rotavirusurile sînt înrudite cu agenții unor gastroenterite ale animalelor, dar rolul de rezervor de infecție al acestora nu este stabilit.

Calea majoră de transmitere este fecal-orală, direct de la om la om. Uneori există o sursă alimentară contaminată. Calea aerogenă se întâlnește excepțional în diareea epidemică a nou-născutului.

Contagiozitatea este mare, mai ales la sugari și copii mici.

Izvoarele comune pot produce izbucniri epidemice.

Incubația este foarte scurtă de obicei (2—4 zile).

Infecțiile inaparente, cu rol în extinderea bolii, sînt frecvente.

De obicei boala *nu produce imunitate*, din cauza variației etiologice și a imunogenității slabe, astfel încît deseori apar episoade repetate.

Profilaxia se bazează în primul rînd pe suprimarea căii fecal-orale și a izvoarelor alimentare de infecție prin reguli stricte de igienă generală și alimentară. Antibioticoprofilaxia are indicații restrînse, iar imunoprofilaxia (în holeră) dă rezultate modeste, fiind măsură cu rol auxiliar.

8.6.1.4. TERAPIA

Diareele acute sînt de cele mai multe ori infecțioase. *Din cauza caracterelor generale similare, conduita terapeutică de bază este comună tuturor.* La aceasta se adaugă unele măsuri particulare, în funcție de anumite etiologii.

O primă caracteristică este aceea că — în afara unor izbucniri epidemice — *aspectele clinice sînt de cele mai multe ori nediferențiate, în funcție de etiologie.*

A doua caracteristică este aceea că ele sînt *polietiologice*, iar diagnosticul etiologic necesită de obicei examene

bacteriologice speciale, relativ greu de făcut și care furnizează rezultatele tardiv.

Altă caracteristică este că ele sînt boli cu *mare tendință autolimitantă*, vindocîndu-se de obicei spontan, într-un timp relativ scurt.

În această situație, terapia cea mai judicioasă și, totodată, cea mai eficientă (de cele mai multe ori) este aceea *nespecifică*: dietetică, igienică, de corectare a dezechilibrelor produse de o pierdere rapidă de apă și electroliți și simptomatică. Terapia etiologică are de obicei o justificare redusă, fiind indicată doar în anumite cazuri.

Măsurile nespecifice rezolvă marea majoritate a cazurilor de gastroenterite acute bacteriene sau virale ale adultului și copilului, toxiinfecțiile alimentare, dizenteria, holera. În diareele postantibiotice obișnuite, precum și în cele produse de fungi sau stafilococi enterotoxici, este esențială întreruperea promptă a antibioticului — de obicei din grupul celor cu spectru larg de acțiune sau din grupul lincomicină-clindamicină — care a declanșat diareea.

Dieta urmărește cruțarea tubului digestiv și aportul substitutiv — proporțional cu gradul de deshidratare — de apă și electroliți în primele zile și de substanțe nutritive în cantitate crescîndă, ulterior. Ea va fi administrată în porții mici și repetate deseori, pentru a ocoli impedimentul grețurilor și vărsăturilor, frecvent asociate. În cazurile cu deshidratare redusă, în mod clasic, dar nu indispensabil, se începe cu 8—12 (24) ore de oprire completă a oricărei alimentații. Se vor da însă obligatoriu cantități suficiente de lichide: apă simplă sau ușor sărată (1/2 linguriță de sare la 1 000 ml), ceaiuri slab îndulcite, supă de zarzavat strecurată sau zeamă de orez, ambele ușor sărate, zeamă de citrice, apă minerală

hiposalină, sifon. Pe măsură ce simptomele se atenuează, se adaugă progresiv proteine (brinză de vaci proaspătă, scursă sau sărată — telemea, iaurt, carne fiartă sau perișoare) și glucide nezaharoase (orez fiert cu apă, pâine prăjită, fulgi de ovăz sau de porumb).

La sugari și copii mici, dieta de crutare (hidrică), alimentația de tranziție cu acțiune antidiareică și realimentarea treptată se vor face după regulile cunoscute de pediatri, avînd grijă deosebită pentru un aport suficient de lichide (minimum 150 ml/kilocorp/24 ore și crescut în funcție de mărimea pierderilor prin tubul digestiv).

Repausul va fi relativ, în formele ușoare și medii de diaree acute, evitîndu-se doar eforturile fizice mai importante.

În cazurile severe, în perioada incipientă și de stare, este obligatoriu repausul la pat. El va fi menținut în funcție de regresarea tulburărilor digestive, de ameliorarea stării generale și a dezechilibrelor hidroelectrolitice.

Tratamentul deshidratării acute constituie principala măsură terapeutică în formele severe de gastroenterită la orice vîrstă, dar mai ales la sugari și copiii mici și în holeră (vezi și cap. „Holera“).

Tulburările hidroelectrolitice în aceste boli au mecanisme multiple. Cel mai important este *pierderea de lichide și electroliți prin vărsături și diaree*. Aceste pierderi, care pot fi foarte mari (ating în holeră 12—16 l/zi), sînt de obicei izotone, dar cu un conținut de electroliți variabil în funcție de segmentul digestiv din care provin preponderent lichidele pierdute. Astfel, prin vărsături se pierde mult clor și puțin sodiu, prin secreția pancreatică se pierde mult bicarbonat, prin secrețiile intestinale relativ mult potasiu.

La sugar și copilul mic, pierderile electrolitice diferă de ale copilului mai mare și ale adultului. Înlocuirea acestor lichide se face cu soluții salină izotone administrate oral sau parenteral.

Alt mecanism de deshidratare în gastroenteritele acute este *perspirația insensibilă*, care este de 600—1 000 ml pe zi în mod normal, dar crește în funcție de febra care însoțește des aceste boli. Dacă din această cantitate se scad 200—300 ml de apă rezultată din catabolismul tisular, rezultă o pierdere netă minimă de 500—700 ml/zi la bolnavul adult afebril. Apa pierdută în acest mod nu conține substanțe dizolvate, astfel încît ea va fi înlocuită cu apă simplă administrată oral sau glucoză 5% parenteral.

Un alt factor care contribuie la deshidratare în mod variabil este *transpirația* care determină o pierdere hipotonă ce poate fi înlocuită cu soluție clorurosodică izotonică, diluată 1/2—1/3 cu glucoză 5%.

Evaluarea gradului de deshidratare este aceea care determină calea de administrare, cantitatea și calitatea lichidelor de înlocuire a pierderilor. Ea trebuie făcută întotdeauna rapid, prin mijloacele clinice cele mai simple și — în cazurile mai severe sau pe parcursul unei rehidratări mai laborioase — completată cu metode mai precise, dar și mai greu accesibile.

Anamneza va stabili, pe cît posibil mai exact, pe perioada tulburărilor gastrointestinale: aportul de lichide (cantitate, calitate) și pierderile (vărsături, diaree, urină, transpirații, perspirație insensibilă).

Se va nota greutatea corporală anterioară, deosebit de importantă la sugar, la care pe baza acesteia se clasifică gravitatea deshidratării.

Gradul de deshidratare a tegumentelor, înfundarea globilor oculari, uscă-

ciunea limbii, tahicardia cu puls slab, hipotensiunea arterială sînt alte metode de evaluare a pierderilor de lichide.

Anamneza și examenul obiectiv al bolnavului cu diaree acută vor fi întotdeauna complete. În acest fel se vor putea diferenția, în primul rînd, diversele boli care se pot confunda cu diareele acute primare infecțioase: abdomenul acut prin apendicită acută sau perforații de organe cavitare, sarcina ectopică ruptă (nu rareori însoțită de diaree și vărsături), neoplasmul tubului digestiv, invaginațiile, infarctele mezenterice, diversele intoxicații (substanțe organofosforice, ciuperci etc.), episoadele de acutizare a rectocolitei hemoragice, colopatia funcțională, diareele parenterale sau prin factori dietetici ale sugarilor ș.a.

Reechilibrarea hidroelectrolitică este aplicată în toate bolile diareice acute, dar cu metode și intensități proporționale cu cantitatea de lichide pierdute.

În cazurile ușoare și medii, în care grețurile și vărsăturile nu sînt prea intense, trebuie folosită cu precădere *calea orală*. Administrarea precoce și perseverentă per orală de lichide judicious alese rezolvă cele mai multe deshidratări acute, chiar în gastroenterita sugarilor și holeră, fără a mai fi nevoie (deloc sau doar în mică măsură) de calea parenterală.

În diareele nespecifice, toxiinfecțiile alimentare și dizenteria adultului se folosesc lichidele amintite mai sus, precedate la nevoie de un tratament antiemetice (*Reglan*), pentru a ameliora toleranța.

Calea parenterală trebuie rezervată deshidratărilor acute mari și bolnavilor cu intoleranță gastrică care nu poate fi controlată prin alte metode. Lichidul perfuzat este cu precădere

soluția clorurosodică izotonică, care — administrată rapid și în cantitate suficientă — duce de obicei rapid la reechilibrare volemică și electrolitică satisfăcătoare. Se perfuzează în general la adult 1—2 litri, pînă ce semnele de deshidratare acută se atenuează (setea, uscăciunea mucoaselor, răceala extremităților, turgescența scăzută a țesutului subcutanat, tahicardia, pulsul slab, hipotensiunea arterială, oliguria).

Trebuie acordată atenție riscului de hiperhidratare, prezent mai ales la vîrstnici sau bolnavi cu cardiopatii. Hiperhidratarea se controlează prin urmărirea turgescenței venelor jugulare și a înălțimii la care turgescența venelor dosului mîinii scade cînd membrul este ridicat deasupra planului toracelui (normal cca 10 cm). Se auscultă toracele pentru perceperea precoce a ralurilor fine de edem pulmonar. Determinarea presiunii venoase centrale prin cateter venos introdus pînă în atricul drept dă informații precise în acest sens (presiuni peste 12 cm apă sînt periculoase), dar metoda este relativ dificilă și de cele mai multe ori nu este necesară.

Mai puțin recomandabile sînt soluțiile saline izotonice complexe de tip Ringer și soluțiile glucozate izotonice. Soluțiile macromoleculare (*Dextran 70*, *Dextran 40*) sînt utilizate doar în cazurile severe, în care reechilibrarea nu reușește numai cu soluție clorurosodică izotonică. Soluțiile saline sau glucozate hipertone sînt contraindicate, deoarece deshidratarea este de obicei izotonică, iar soluțiile hipertotonice pot — ca atare — să accentueze deshidratarea celulară.

Tratamentul simptomatic este ierarhizat în funcție de intensitatea manifestărilor celor mai supărătoare pentru bolnav.

Durerile abdominale sînt calmate prin căldură uscată sau umedă aplicată pe

abdomen sau antispastice peroral sau parenteral: derivați de beladonă (*Fobenal*, *Foladon*, *Bergonal*) sau de scopolamină (*Scobutil*), papaverină ș.a.

Grețurile și vărsăturile împiedică rehidratarea perorală, principala cale indicată. Ele pot fi mai greu combătute cu antiemetice orale sau în supozitoare (*Emetiral*), tocmai din cauza intoleranței gastrice deseori asociate și a diareei. Sînt indicate de aceea antiemeticele parenterale (doze pentru adulți): metoclopramida (*Reglan*) 10 mg, intravenos sau intramuscular, tietilperazina (*Torecan*) 6,5 mg intravenos, intramuscular, subcutanat sau — la nevoie — clorpromazina (*Plegomazin*) 12,5—25 mg intravenos sau intramuscular, cu atenție la posibilitatea de hipotensiune ortostatică în cazul utilizării unor doze mai mari.

Diareea poate fi combătută medicamentos cu apă de calce sau carbonat de calciu. Acidul acetilsalicilic (4 g pe zi la adult) are efect antidiareic prin acțiunea sa antiprostaglandinică. Cu acțiune antidiareică mai accentuată sînt difenoxilatul (*Lomotil*, *Reasec*) și loperamida (*Imodium*).

Medicația etiologică cuprinde o gamă largă de substanțe antibacteriene (tabelul 8.III.) folosite frecvent empiric și, nu rareori, abuziv. Chimioterapia rațională sau științifică a diareelor acute se împiedică de unele dificultăți mari: necunoașterea frecventă a etiologiei, cel puțin în primele zile de boală, frecvența mult mai mare decît se crede în general a etiologiei virale, acțiunea nedorită a chimioterapicelor pe flora normală digestivă și greutatea de administrare la bolnavii cu grețuri și vărsături. Eficiența acestei terapii este demonstrată doar în cîteva tipuri de diaree acută: shigoloză, amibiază, enterite stafilococice sau micotice post-antibiotice, colenterite și — în mai

mică măsură — în holeră. Efectul ei favorabil se manifestă prin scurtarea diareei și deci și prin atenuarea deshidratării, cît și prin scurtarea perioadei de contagiozitate. În salmoneloze — și poate și în alte multe diaree — terapia antibacteriană este inutilă sau chiar dăunătoare.

Dezinfectantele (antisepticele) intestinale au ca reprezentant principal oxichinoleinele halogenate (*Saprosan*, *Mexaform*, *Mexase*). Uneori ele sînt asociate în aceeași tabletă cu alte dezinfectante, cu parasimpaticolitice sau cu fermenți digestivi (*Mexaform*, *Mexase*). Ele au un presupus efect „eubiotic”, prin inhibarea cu precădere a bacteriilor intestinale multiplicat excesiv, favorizînd astfel reechilibrarea ecologică. Administrarea lor scurtă este uneori utilă și, în orice caz, nenocivă. Terapia prelungită sau repetată poate duce la complicații uneori severe (neuropatia subacută mielo optică).

Sulfamidele neresorbabile (formosulfatiazolul, ftalilsulfatiazolul, sulfaguanidina), cît și cele resorbabile sînt practic scoase din terapia diareelor acute din cauza eficienței neînsemnate. Cele cu acțiune foarte prelungită (sulfametoxipirazina, sulformetoxina) sînt folosite în profilaxia holerei. *Cotrimoxazolul* — asociere sinergică de sulfametoxazol cu trimetoprim — are o acțiune mai intensă, deseori bactericidă, și cu spectru mai larg. Fiînd bine resorbabil, produce mai frecvent dismicrobisme extradigestive.

Furazolidona, foarte slab resorbabilă digestiv, are acțiune antibacteriană moderată.

Tetraciclina are acțiune pe cele mai multe shigole, dar numărul tulpinilor rezistente este în creștere. Bine resorbabilă, ea favorizează invazia micotică a mucoaselor.

Tabelul 8.III.

Principalele antibiotice și chimioterapice folosite în tratamentul bolilor diareice acute

Clasa — medicamentul	Calea	Posologia pe 24 ore		Intervalul dintre prize (ore)	Durata (zile)	Indicații	Observații
		Adulți	Copii (mg/kg corp)				
Ozichinoine halogenate Dicloroxichinaldină (Saprozan)	p.o.	400—1 200 mg (4—12 tablete)	10 mg (1 microtabletă)	6—8	3—6	Diaree nespecifică, dizenterie bacilară și amebiană	Tratamentele prelungite sau des repetate au riscuri de complicații neurologice și optice severe
Iodclorhidroxichinoloină (Ciforom, Mezaform, Merase)	p.o.	750 mg	20 mg	6—8	3—6	Idem	Idem. Contraindicații hipertirozii și hipersensibilizări la iod
Sulfamide Ftalilsulfatiazol	p.o.	4—8 g	200 mg	6—8	3—6	Practic, nu mai are	Medicament depășit
Cotrimoxazol (Septrin, Bieptol, Sumetrolin)	p.o.	2 g (4 tablete)	— sugari 1/4 tabletă — copii mici 1/4—1/2 — școlari 1-2 tablete	12	3—6	Febră tifoidă, dizenterie bacilară, colicenterită	Medicament foarte activ, cu spectru larg de utilizare, cu indicații precise

<i>Nitrofurani</i> Furazolidon	p.o.	200—400 mg	5—10 g	4—8	3—6	Dizenterie bacilară, holeră, diaree nespecifică bacteriană	Efecte moderate
<i>Tetraciclina</i> Tetraciclina	p.o.	2 g	15—50 mg	6—12	(1)3—4	Dizenterie bacilară, colenterită, holeră	Contraindicată la copii În dizenteria bacilară se folosește tratamentul în șoc: 2 g, după 12 ore 1 g și după alte 12 ore încă 1 g (adulți)
<i>Oligozaharide</i> Streptomycină	p.o.	1—5 g	50—150 mg	4—8	3—6	Diaree nespecifică bacteriană	Eficacitate mică; rezistență rapidă; utilizare puțin recomandabilă
<i>Aminoglicozide</i> Kanamicină	p.o.	1—5 g	50—100 mg	4—8	3—6	Dizenterie bacilară, colenterită, diaree nespecifică bacteriană, rezistente la alte antibiotice	Utilizare restrictivă
<i>Neomicină (Neomycină)</i>	p.o. (clismă)	4—8 g	30—80 mg	4—8	3—6	Idem	Idem
<i>Poliipeptidice</i> Colistină	p.o.	2—8 000 000 U.	3 000—15 000 U.	4—8	3—6	Idem	Idem
Polimixină B sulfat	p.o.	2—4 000 000 U.	2 000—10 000 U.	4—8	3—6	Idem	Idem
<i>Betalactamine</i> Ampicilină	p.o.	1—3 g	50—60 mg	4—8	3—6	Idem	Idem
<i>Cloramfenicoli</i> Cloramfenicol	p.o.	2—3 g	50—60 mg	4—8	3—6	Idem	Utilizare do excepție

Streptomicina acționează pe flora digestivă doar în administrarea orală. Produce rapid rezistență și are eficacitate mică. Utilizarea ei trebuie redusă.

Kanamicina, *neomicina*, *colistina*, *polimixina B* administrate *per os* au o acțiune mai intensă, cu producere mai lentă de rezistență decât streptomicina. Ele rămân antibiotice de folosire rară, având drept indicație diareele mai grave sau trenante, cu bacterii rezistente la alte antibiotice.

Ampicilina are o bună acțiune pe multe bacterii intestinale, dar utilizarea ei trebuie făcută cu discernământ din cauza creșterii proporției de tulpini rezistente.

Cloramfenicolul este utilizat de excepție, datorită efectelor adverse.

Terapia etiologică a diareelor acute trebuie să țină seama de unele recomandări.

Indicațiile acestei terapii nu trebuie făcute cu ușurință, la primele scaune diareice. Se va începe totdeauna cu tratamentul dietetic și simptomatic, intervenind cu medicamente antimicrobiene doar dacă există dovezi sau suspiciuni de shigeloză, infecții cu *E. coli* enteropatogen, holeră, amibiază, enterită stafilococică, candidoză intestinală, lambliază. În diareele produse de salmonele netifice, această terapie este indicată doar în cazurile severe, cu tendință de depășire a barierei digestive.

Se preferă, în general, medicamentele *neresorbabile*, care își exercită acțiunea antibacteriană doar în tubul digestiv. La sugari, copiii mici, precum și în cazul unor ulceratii întinse, resorbția acestor droguri crește, putând atinge concentrații sanguine periculoase (neomicină, colistină). Substanțele resorbabile sînt și ele folosite, dar — deoarece realizează concentrații apreciabile în întregul organism — ele pot produce

dismicrobisme extradigestive. Excepțional se folosește calea parenterală, în diareele grave cu intoleranță digestivă. În dizenteriiile prelungite se folosesc și clisme cu neomicină, furazolidon etc.

Alegerea substanței antimicrobiene nu trebuie să se oprească invariabil asupra celor cunoscute ca fiind mai active (de exemplu, cotrimoxazol, aminoglicozide, ampicilină), utilizarea excesivă a acestora ducînd cu timpul la înmulțirea tulpinilor rezistente și a celor cu factori transmisibili de rezistență. Se recomandă *ierarhizarea drogurilor în funcție de gravitate*, începînd mai ales cu antisepticele intestinale, trecînd doar în caz de eșec la alte droguri mai active și numai excepțional la asocieri de mai multe substanțe.

Durata terapiei trebuie să fie cît mai scurtă, preferabil să nu depășească 2—4 zile, efectele nedorite ale terapiei crescînd rapid în incidență în tratamente mai lungi. Apariția succesivă în coproculturile unor copii cu diaree prelungite — provenind mai ales din colectivități închise — a unor bacterii patogene diferite poate fi oprită mai bine prin măsuri riguroase de combatere a infecțiilor nozocomiale, decât prin utilizarea pe rînd a tuturor antibioticelor disponibile. Perturbarea prelungită a ecologiei intestinale prin terapii etiotrope prelungite scade capacitatea de apărare locală, favorizează suprainfecțiile care întrețin diareea și amplifică tulburările de absorbție și metabolice.

Antibiogramele bacteriilor cu rol patogen izolate din coproculturi au doar un rol orientativ general. Prin sondaje periodice, pe un număr destul de mare de tulpini de *Shigella*, de exemplu, se poate cunoaște sensibilitatea generală a acestor bacterii la antibiotice într-o anumită zonă geografică și perioadă de

timp. La bolnavul în speță, antibiograma dă rezultate prea tardive pentru a putea orienta terapia unei diaree acute. Ea poate fi utilă în alegerea antibioticelor potrivite într-o diaree trenantă rezistentă la terapie, precum și în încercarea de sterilizare a unor purtători. Există numeroase discrepanțe între rezultatele antibiografei și efectele terapeutice.

Controlul eficienței unei terapii etiologice este greu de făcut, dată fiind tendința spontană mare spre vindecare a diareelor acute. Testarea concentrațiilor de antibiotic realizat în fecale poate contribui la obiectivarea unei eficiențe reale, dar nu este folosită în practică, ci doar în cercetare.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- * * * — Acute infectious nonbacterial gastroenteritis: etiology and pathogenesis, *Ann. intern. Med.*, 1972, 76, 993.
- * * * — Aspirin, prostaglandins, and the gut, *Lancet*, 1975, 2, 961.
- Balș M. și colab. — Tratatamentul antimicrobian al infecțiilor digestive acute la adult. (Valoarea comparativă a antibioticelor, a antisepticelor intestinale și a tratamentelor nespecifice), *Viața med. (Buc.)*, 1969, 16, 661.
- Barker W. H. Jr. — *Vibrio parahaemolyticus* outbreaks in the United States, *Lancet*, 1974, 1, 551.
- Donowitz M., Binder H. J. — Effect of enterotoxins of *Vibrio cholerae*, *Escherichia coli* and *Shigella dysenteriae* type 1 on fluid and electrolyte transport in the colon, *J. infect. Dis.*, 1976, 134, 135.
- * * * — Feeding sick babies, *Brit. med. J.*, 1975, 4, 539.
- Elechenwald H. F., McCracken G. H. — Acute diarrheal disease, *Med. clin. N. Amer.*, 1970, 54, 443.
- Harris J. C., Dupont H. L., Hornick R. B. — Fecal leucocytes in diarrheal diseases, *Ann. intern. Med.*, 1972, 76, 697.
- Ko H. L., Lütticken R., Pulverer G. — Vorkommen von NAG-Vibrien (Nicht-

Cholera-Vibrien) in Westdeutschland, *Dtsch. med. Wschr.*, 1973, 98, 1 496.

* * * — L'aspirine et l'intestin, *Med. Prat.*, 1976, 626, 13.

* * * — More about D. and V, *Brit. med. J.*, 1974, 4, 1.

Nestorescu N., Popovici M., Măgureanu E., Căruntu F. — Probleme epidemiologice de profilaxie și combatere a infecțiilor intestinale acute, *Viața med. (Buc.)*, 1968, 15, 1 093.

Peirce J. F., Dupon H. L., Lewis K. R. — Acute diarrhea in a residential institution for the retarded, *Amer. J. Dis. Child.*, 1974, 128, 772.

8.6.2. ENTITĂȚILE NOSOLOGICE DE INFECȚII INTESTINALE ACUTE

În cadrul larg al infecțiilor digestive acute se conturează unele entități nosologice distincte care necesită atitudini practice particulare de diagnostic, terapie și profilaxie.

8.6.2.1. GASTRITELE, GASTROENTERITELE ȘI ENTEROCOLITELE ACUTE

Boli foarte frecvente, mai ales în sezonul cald, la copii și în condiții igienice deficitare, aceste afecțiuni au o etiologie foarte variată. Multe sînt *neinfecțioase*: excese sau nepotriviri alimentare, intoxicații, medicamente, boli metabolice, stresuri psihice pe fond predispus etc.

Alte îmbolnăviri din această grupă au o *etiologie infecțioasă*: ingerarea unor bacterii, virusuri, paraziți patogeni sau potențial patogeni sau/și a produselor lor toxice din alimentele în care s-au înmulțit în prealabil. Printre agenții infecțioși cu patogenitate constantă se enumeră bacteriile din grupurile *Salmonella*, *Shigella*, *E. coli* enteropatogen (copii), *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, precum și rotavirusurile. Aceste microorganism-

me, determină îmbolnăviri cu doze infectante relativ mici.

Alți agenți infecțioși sînt doar potențial patogeni, producînd îmbolnăviri doar atunci cînd sînt ingerați în cantitate mare și cînd găsesc în tubul digestiv condiții propice de multiplicare excesivă. Așa sînt enterococii, klebsiелеle, proteii, bacilii piocianici, *Bacillus caereus*, clostridiile, stafilococii, candidеле, lambliele ș.a.

În unele boli digestive, factorul infecțios survine secundar, pe fondul unor tulburări primare neinfecțioase digestive de care primele sînt dependente.

Diagnosticul se pune în primul rînd pe *criterii clinice*. Aspectul este de foarte multe ori nediferențiat, independent de etiologia infecțioasă implicată. De obicei se asociază manifestări generale și manifestări digestive.

Manifestările infecțioase generale — care pot lipsi în cazurile ușoare — se caracterizează prin început deseori brusc cu febră, uneori frison, curbatură, stare de disconfort, cefalee.

Manifestările digestive sînt mai rar localizate la un singur segment al tubului digestiv: stomac, intestin subțire sau colon; de obicei ele cuprind, descendent, ultimele sau succesiv toate aceste segmente. Durerile abdominale, frecvent colicative, grețurile și vărsăturile sînt foarte variate ca intensitate. Cînd pierderile de lichid sînt mari, mai ales la copiii mici și la bătrîni, ele duc repede la o deshidratare accentuată care merge pînă la șoc hipovolemic. Aspectul scaunelor este variabil, dar de obicei apos, fecaloid-biliос, fără sînge și cu mucozități puține.

Examenеle nespecifice de laborator au o valoare mică. Uneori se întîlnesc leucocitoze mari (peste 15 000 leucocite/mm³), care pot îngreua diferențierea de un abdomen acut.

Examenul coprocitologic evidențiază de obicei o colularitate redusă.

Coproculturile sînt necesare doar în situații deosebite: focare epidemice, colectivități, mai ales de copii, suspiciune de boli diareice din grupa A. Cu toate eforturile, la cca 80% dintre diareele acute etiologia nu poate fi precizată.

Diagnosticul diferențial de boală se face mai ales cu afecțiunile chirurgicale care pot fi mimate: sarcină ectopică ruptă, infarct mezenteric, invaginație intestinală, pancreatită acută etc.

O cauză frecventă de episoade acute diareice repetate este *colopatia funcțională* (colonul iritabil), eronat etichetată drept colită și tratată cu medicamente antimicrobiene. Diagnosticul corect se bazează pe repetiția fenomenelor în legătură cu stresuri variate, dispariția lor în cursul relaxărilor psihice din cursul concediilor, dependența redusă de dietă, fondul unei sensibilități sau reactivități psihice particulare, eliminarea altor cauze de diaree recurențială (de exemplu, rectocolita ulcerohemoragică discretă sau incipientă, în diagnosticul căreia rectosigmoidoscopia și clisma baritată au rolul principal).

Terapia de bază constă în repaus, dietă de cruțare cu hidratare suficientă, urmată de realimentare treptată, medicamente simptomatice. Antibioticele sînt de obicei ineficace și chiar contraindicate în salmoneloze. Se pot administra, cu rezultate modeste, antiseptice intestinale. În cazurile cu deshidratare accentuată, rehidratarea parenterală este rapid eficaсe.

În cazurile rare cu tendință de diseminare sistemică a infecției către forma tifică sau septicemică, medicamentele cele mai indicate sînt ampicilina, clo-ramfenicolul sau cotrimoxazolul.

Profilaxia constă în igiena alimentației. Izvoarele de infecție sînt foarte numeroase, greu de depistat și, ca atare, greu de combătut.

8.6.2.2. TOXIINFECȚIILE ALIMENTARE

Aceste boli sînt practic identice cu precedentele, din punctul de vedere al simptomatologiei și terapiei. Caracterul distinctiv este *epidemiologic* și anume: izvorul de infecție este de multe ori evident (un aliment de origine animală sau vegetală contaminat), iar boala apare concomitent la mai multe persoane care au consumat același aliment, în microfocare epidemice familiale sau în izbucniri epidemice importante în colectivități.

Diagnosticul se face în primul rînd pe criterii clinice și epidemiologice.

Etiologia poate fi suspectată clinic cu oarecare precizie doar în cazurile produse de stafilococ care se poate multiplica și în alimentele sărate (de exemplu, brînză sărată); incubatia este foarte scurtă (2—6 ore) în comparație cu salmonellele și alte bacterii care produc boala după o incubatie de 12 ore sau mai mare.

Precizarea etiologiei se poate face prin culturi din alimentele incriminate, precum și din lichidul de vărsătură, din materiile fecale și eventual din sînge (în cazurile severe cu bacteriemie). Agenții obișnuiți sînt bacteriile din grupurile *Salmonella*, *Shigella*, *Arizona*, *Staphylococcus* cu enterotoxină, *Streptococcus* (mai rar), *Clostridium perfringens* și *Bacillus caereus*. În ultimele două cazuri, froțiurile din materiile fecale pot evidenția o cantitate foarte mare de bacili grampozitivi, sugerînd mult etiologia.

Terapia va fi adaptată la severitatea cazului în speță. Cazurile ușoare se vindecă de obicei repede, spontan, prin

ovacuarea conținutului nociv gastro-intestinal. În acest caz, tratamentul dietetic de cruțare, cu reluarea relativ rapidă a alimentației normale, asociindu-se eventual antispastice, este singurul potrivit. În cazurile mai severe, rehidratarea perorală și parenterală ocupă primul loc în terapie. Terapia antimicrobiană este inoperantă și deseori chiar dezavantajoasă, cu excepția doar (poate) a antisepticelor intestinale. Antibioticele sînt rezervate formelor cu tendință la diseminare (febră mare și stare toxică care persistă, frisoane, splenomegalie etc.).

Profilaxia se face prin respectarea strictă a regulilor de igienă în ceea ce privește păstrarea alimentelor înainte și după preparare și manipularea acestora. O atenție mărită va fi acordată ouălor de rață, care — putînd fi infectate cu salmonelle chiar din oviduct — nu trebuie consumate decît în preparate bine tratate termic. De asemenea, se va acorda atenție și altor izvoare de infecție (purători de salmonelle, personal de la bucătărie cu infecții stafilococice cutanate, carcase de păsări sau animale, prezența de șoareci ș.a.), precum și căilor de transmitere (mîini murdare, muște etc.).

8.6.2.3. DIZENTERIA BACILARĂ (SHIGELLOSIS)

Dizenteria bacilară este o boală încă frecventă, produsă de diverse specii de *Shigella*. Ea apare de obicei sporadic, mai ales în sezonul cald, dar și în cel rece. Rareori se produc izbucniri epidemice, datorită unor manifeste deficiențe de igienă. Actualmente, ea este de foarte multe ori o boală ușoară, cu tendință mare la vindecare spontană rapidă, produsă fiind mai frecvent de *Shigella flexneri*, *S. sonnei*, *S. boydii*, specii slab virulente. Uneori, ea poate

însă evolua grav, mai ales la copiii mici. În ultimii ani, în câteva țări s-a semnalat reapariția unor izbucniri epidemice severe, produse de *S. dysenteriae* (Shiga). Trebuie avută deci în vedere dinamica patomorfozei viitoare a acestei boli, cu posibilitatea reapariției și în zona noastră geografică a formelor grave de dizenterie bacilară.

Diagnosticul de boală se pune în primul rând pe criterii clinice și — în izbucniri epidemice — pe criterii epidemiologice. Caracteristică este diareea acută cu scaune numeroase, în cantitate mică și formate din mucus, o cantitate variată de sînge roșu și, eventual, puroi. Materiile fecale sînt absente, boala fiind o rectocolită acută, cu încetinire marcată a tranzitului intestinal din amonte. Scaunul are aspectul macroscopic și citologic asemănător cu al unei spute de pneumonie pneumococică. La aceasta se adaugă tenesmele rectale (dureri rectoanale la defecație), senzația imperioasă și cea falsă de defecare, durerile abdominale pe traseul rectocolic, coarda colică stîngă, fenomenele generale infecțioase mici sau moderate.

Un număr relativ mare de shigeloze au actualmente un *aspect clinic necaracteristic* — acela al unei enterocolite banale — și, ca atare, nu pot fi diagnosticate etiologic decît prin coprocultură.

Dizenteria cronică este foarte rară la noi în țară și acest diagnostic trebuie susținut doar pe criterii foarte ferme, în care intră izolarea repetată de *Shigella* în scaune în unele diaree cronice sau recidivante, precum și aspectele rectosigmoidoscopice. Chiar în aceste cazuri și mai ales atunci cînd se izolează succesiv shigele diferite, trebuie căutate alte cauze care favorizează infecții exogene repetate (igienă defec-tuoasă, boli rectocolice inflamatorii no-

infecțioase, deficite de IgA, tumori etc.).

Starea de purtător cronic de *Shigella* este, de asemenea, rară, autosterilizarea urmînd de obicei rapid după vindecare.

Etiologia se stabilește prin *coproculturi*, efectuate din materii fecale proaspăt emise (sau, cu randament mai mic, din tampoane recoltate din rect), pe mai multe plăci cu medii pentru *Shigella*. Incidența coproculturilor pozitive, chiar cu cele mai bune tehnici, nu depășește proporția de 60—70% din toate dizenterile diagnosticate clinic, ea fiind apreciabil mai mică dacă bolnavul a primit în prealabil medicamente antibacteriene. În această situație, este corect a diagnostica drept dizenterie bacilară și cazurile care au numai argumente clinice și epidemiologice, și nu numai pe acelea care au coproculturi pozitive. Trebuie să se țină seama și de faptul că aspectul clinic de dizenterie poate fi produs și de alți agenți infecțioși, printre care mai ales cei din grupul *Salmonella* și *E. coli* enteropatogen.

Examenul coprocitologic susține suspiciunea de shigeloză dacă evidențiază numeroase polinucleare, situație care poate însă fi întîlnită și în enterocolitele produse de unele tulpini de *E. coli* enteropatogene invazive, în rectocolita ulceroasă, precum și în alte rectite acute sau cronice.

Rectosigmoidoscopia sprijină diagnosticul dacă evidențiază o mucoasă friabilă, cu sufuziuni hemoragice și mici ulcerații superficiale, leziuni care pot persista o scurtă perioadă și după vindecarea clinică. Această investigație paraclinică nu este de utilizare curentă în diagnosticul dizenteriei. Ea va fi însă obligatoriu efectuată, alături de olisma baritată, oriînd există cea mai mică suspiciune de rectocolită ulce-

roasă și mai ales de neoplasm rectocolic, boli etichetate uneori nejustificat, vreme îndelungată, drept „dizenterii recidivante” sau „trenante”. Circa 2/3 din carcinoamele colonului și rectului pot fi diagnosticate prin simplul tact rectal și prin rectosigmoidoscopie.

La vîrstnici, dizenteria bacilară poate fi imitată de diverticulita acută și de boala ischemică a colonului, neocluzivă — limitată doar la mucoasă, sau ocluzivă — infarctul mezenteric. Clisma baritată poate ajuta mult diferențierea.

Tratamentul variază în funcție de forma clinică. Toate cazurile vor fi supuse obișnuitelor măsuri igienico-dietetice, iar cele cu pierderi mari de lichide, măsurilor de reechilibrare hidro-electrolitică.

Terapia antimicrobiană are justificare și eficiență variabilă. Shigelele sînt sensibile în mod neprevizibil la diferite medicamente active pe bacilii gramnegativi. Chimiosensibilitatea variază în timp și în funcție de zona geografică în care au fost izolate. Se înregistrează o rezistență în creștere la sulfamide, la streptomycină, la tetracilină. Sondajele periodice ale chimiosensibilității pot evidenția antibioticele în general mai active, dar nu pe cele mai indicate la un caz în speță.

Cazurile ușoare, produse de obicei de *S. sonnei* și deseori cu aspect clinic necaracteristic, se vindecă de cele mai multe ori repede fără tratamente antibacteriene, eventual putîndu-se grăbi negativarea coproculturilor prin dezinfectante intestinale.

Cazurile medii, care formează cea mai mare parte din cele recunoscute și trimise spre internare, se tratează de obicei cu scheme standard de 1—4 zile, care — bine alese — dau o proporție mare de succese. Tetraciclina este încă de multe ori eficientă sub forma trata-

mentului de șoc, cu 3 prize distanțate la 12 ore (2 g, 1 g și 1 g la adulți). În locul ei se poate folosi pe timp de 3—4 zile cotrimoxazol. Furazolidonul are o eficacitate mai mică. Celelalte antibiotice se vor folosi cu discernămint, doar în caz de eșec sau de rezistență manifestă, pentru a limita extinderea rezistenței și multirezistenței (prin factor R).

În *formele severe*, antibioticele au efect net favorabil, alături de rehidratare.

În *formele trenante, cronice și la purtători*, efectele terapiei antimicrobiene sînt mai modeste. Ghidați de antibioticele deja folosite (care nu vor mai fi foarte curînd reutilizate) și de antibiogramă, se pot utiliza și asocieri de două antibiotice, administrate *per os*, adăugînd eventual un al 3-lea (neomicină, nitrofuran), în 2 clisme/24 ore, timp de 2—4 zile. Diareea fecaloidă discretă reziduală de după tratament poate fi influențată eventual cu oxichinoleine (*Saprosan, Mexaform*).

Profilaxia dizenteriei, boală din grupa A, impune declararea individuală și internarea obligatorie pînă se obțin 2—3 coproculturi negative în convalescență. Cea mai eficientă profilaxie se face însă prin educație sanitară și igienizarea proceselor în legătură cu alimentația.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- * * * — Drugs for dysentery, Brit. Med. J., 1970, 2, 86.
- Hurmuzache T. — Antibioticele în dizenteria opocil actuală, comunicare la Constituirea Actualității în patologia infecțioasă, Iași, 26.X.1974, 3, 88.
- Levine M. M., Dupont K. L., Khoda Bandelov M., Hornick R. B. — Long-term shigella-carrier state, New Engl. J. Med., 1973, 288, 1 169.

Toma E., Cărunțu Fl., Balș M. — Considerații asupra tratamentului dizenteriei bacilare actuale la adult, comunicaro la a III-a Conferință națională de patologie infecțioasă, 27—28. IX. 1973, București, p. 194.

Tong M. J., Martin D. G., Cunningham J. J., Gunning J. J. — Clinical an bacteriological evolution of antibiotic treatment in shigellosis, J. amer. med. Ass., 1970, 214, 1 841.

8.6.2.4. GASTROENTERITA ACUTĂ INFANTILĂ

Diareele acute *infecțioase* ale sugarului sînt produse de infecții enterale cu aceleași bacterii ca la adult, sau de tulpinile enteropatogene de *E. coli*. O foarte mare parte din ele sînt produse de virusurile gastroenteritei infantile: virusuri asemănătoare cu reovirusurile, și denumite provizoriu rotavirusuri, orbivirusuri, duovirusuri ș.a. O parte mai mică sînt diaree parenterale, urmarea unor infecții extradigestive (pneumonii, otite medii, pielonefrite).

În plus, unele diaree infantile acute sînt de origine *neinfecțioasă*: greșeli calitative sau cantitative de alimentație, alergii, medicamente (mai ales antibiotice), deficiențe enzimatică, tulburări endocrine, avitaminoze, intoxicații, colopatie funcțională ș.a.

Bolile diareice sînt favorizate de vîrsta mică, de prematuritate, de o igienă defectuoasă, de factori meteorologici etc.

Cele mai multe cazuri apar sporadic, dar uneori se înregistrează, mai ales în colectivități, izbucniri de diaree epidemică infantilă produse în special de virusuri sau de *E. coli* enteropatogen.

Diagnosticul de boală se face clinic prin aspectul de gastroenterită acută necaracteristică. Trebuie căutate sistematic cauzele de diaree infecțioasă parenterală, precum și factorii favori-

zanți a căror combatere constituie unul din obiectivele terapiei.

Laboratorul poate preciza cu ușurință etiologia doar în infecțiile cu *Salmonella*, *Shigella* și *E. coli* enteropatogen. Examinarea în imunofluorescență a frotiurilor din materiile fecale poate furniza un diagnostic etiologic rapid. În marea majoritate a cazurilor, agentul patogen nu poate fi stabilit cu precizie.

Evoluția gastroenteritei la sugari este — spre deosebire de adult — gravă, ducînd rapid la deshidratări acute severe, care merg pînă la șoc (exsicoză, toxicoză anhidremică).

Tratamentul cel mai important îl constituie măsurile dietetice și de reechilibrare hidroelectrolitică, cauza principală de moarte fiind deshidratarea severă și nu infecția intestinală în sine.

În primul an de viață, metabolismul este intens și consumul de energie este în relație cu pierderile de lichide pe toate căile. Excreția de sare este mai mică decît la copilul mai mare, așa încît diareea, febra, hiperventilația au tendința de a produce frecvent o deshidratare hipertona (hipernatremie) care poate fi accentuată prin alimente hiperconcentrate și aport intempestiv de săruri. Consecințele sînt deseori foarte grave. Trebuie să se țină seama că, în diareele acute, există deseori în mod tranzitoriu intoleranță la proteinele din lapte și la dizaharide (zaharoză, lactoză), dizaharidazele intestinale fiind reduse uneori timp de cîteva săptămîni ulterior. O tulburare deseori asociată este acidoza metabolică.

Deshidratarea masivă trebuie prevenită tratînd corect — prin măsuri simple — deshidratările incipiente, deoarece rehidratarea cazurilor grave este mult mai complicată și cu rezultato mai slab. Un copil corect rehidra-

tat se află pe cale de vindecare. El face doar rareori recădere diareică și poate ajunge relativ repede la alimentație completă. *Măsurile de rehidratare diferă în funcție de gradul de deshidratare.*

Cei nedeshidratați vor primi per os, în primele 24 ore apă 150 ml/kilocorp, după care se reîncepe alimentația.

Deshidratarea de gradul I (ușoară): sugarul este palid, iritabil, cu ochii ușor înfundați și buze roșu-deschis, are sete. Pierderea ponderală este de 2,5—5%. Tratamentul cel mai simplu este oprirea laptelui și a alimentelor solide pe 24 de ore (maximum 36 de ore), administrându-se apă fiartă și răcită 150 ml/kilocorp/24 ore, pentru *menținerea echilibrului*, la care se adaugă 50 ml/kilocorp/24 ore pentru *compensarea pierderilor*. Administrarea lichidelor *per os* se face primele 2—3 ore la fiecare 15 minute (nu mai mult de 60 ml o dată) și apoi la fiecare oră, până la completarea necesarului calculat. Apa evită încărcarea osmolară și reduce diareea osmotică. Cu prudență se pot folosi și diverse amestecuri de săruri cu glucoză (pulberi uscate, care se dizolvă extemporaneu într-o cantitate fixă de apă sau ceai de mentă). Un astfel de amestec conține: ClNa 3,5 g, ClK 1,5 g, NaHCO₃ 2,5 g, glucoză 20 g pentru un litru de apă (glucoza, substanță bine absorbită în cursul diareei, favorizează mult absorbția intestinală a apei și a electroliților). Amestecul va fi folosit sub control atent medical, existând riscul amplificării hiperosmolarității. După 24—36 de ore se reia prudent alimentația cu produse lactate diluate, introducându-se alimentația normală în ziua a 5-a—a 6-a.

Deshidratarea de gradul II (manifestă): starea generală se alterează, paloarea și înfundarea ochilor se accen-

tuează, apar cearcăne, înfundarea fontanellei, uscăciunea gurii, anorexie, scăderea *turgor*-ului. Pierderea ponderală este de 5—10%. Rehidratarea se face tot *per os*, crescând la 100 ml/kilocorp/24 ore cantitatea de apă de compensare a pierderilor. Rareori mai este necesară administrarea parenterală de lichide (preferabil glucoză 5%) în plus.

Deshidratarea de gradul III (severă cu șoc): sugarul este relaxat și are, pe lângă semnele descrise anterior, extremitățile reci, pătate, pulsul imperceptibil, anurie, apatie, prostrație. Pierderea ponderală este de 10—15%. Rehidratarea se face cu 150 + 100 ml lichide/kilocorp/24 ore administrate parenteral, foarte lent, progresiv (risc de convulsii și leziuni neurologice, se pare prin intoxicație cu apă!). Se folosesc succesiv, sub control clinic permanent foarte atent și preferabil sub urmărirea repetată a echilibrului acido-bazic și al ionogramei, soluții macromoleculare, bicarbonat de sodiu, potasiu, calciu, magneziu, soluții de aminoacizi.

Nu se dau antibiotice de rutină, ci doar dacă există dovezi bacteriologice sau epidemiologice că agentul responsabil este *E. coli* (neomicină sau kanamicină *per os*) sau altă bacterie sensibilă la antibiotice sau dacă bolnavul are și alte infecții asociate, situație mai rar întâlnită. Dacă starea bolnavului rehidratat corect nu se ameliorează, se va suspecta o infecție sistemică și, ca atare, se vor administra *per os* antibiotice absorbabile (ampicilină, cotrimoxazol) sau parenteral (kanamicină, gentamicină).

Profilaxia gastroenteritelor infantile se face printr-o igienă alimentară corectă și prin evitarea contactului cu copiii cu diaree acute, aceștia fiind de obicei foarte infecțioși. În câteva ore,

suprafețele și aerul din jurul bolnavului sînt intens contaminate prin contact direct, mîini, praf, aerosoli, curenți de aer. Administrarea de antibiotice bolnavului nu oprește eliminarea și răs-pîndirea germenilor, acostea scăzînd doar pe măsură ce scaunelo tind să se normalizeze. Chiar la ieșirea din spital, destui convalescenți mai elimi-nă germeni, mai ales virusuri și *E. coli* enteropatogeni. Izolarea bolnavului și măsurile de curățenie strictă sînt sin-gurele măsuri profilactice eficiente. În izbucnirile epidemice grave de gastro-enterită infantilă din colectivități se iau măsuri foarte severe de izolare, curățenie, dezinfecție și eventual opri-re a altor internări pînă la rezolvarea epidemiei. Apariția într-o secție a unui spital de copii a 2—3 cazuri de diaree, mai ales produse de *E. coli*, trebuie să fie considerată drept izbucnire epi-demică.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Caul E. O., Clarke S. K. R. — Coronavirus propagated from patient with non-bac-teriel gastroenteritis, *Lancet*, 1975, 2, 953.
- Hara M. și colab. — Duovirus in schoolchil-dren with gastroenteritis, *Lancet*, 1976, 1, 311.
- Hirschhorn N. — Single solution for oral therapy of diarrhoea, *Lancet*, 1975, 1, 1 049.
- Hirschhorn N., Cash R. A., Woodward W. E., Spivey G. H. — Oral fluid therapy of Apache children with acute infectious diarrhoea, *Lancet*, 1973, 2, 15.
- Hirschhorn N., Westley T. A. — Oral rehidra-tion of children with acute diarrhoea, *Lancet*, 1972, 2, 494.
- * * * — Infantile gastroenteritis, *Brit med. J.*, 1970, 3, 2.
- Ironside A. G., Tuxford A. F., Heyworth B. — A survey of infantile gastroenteritis, *Brit. med. J.*, 1970, 3, 30.
- Shepherd R. W. și colab. — Infantile gastro-enteritis: a clinical study of reovirus-like

agent infections, *Lancet*, 1975, 2, 1 082.

* * * — Virus of infantile gastroenteritis, *Brit. med. J.*, 1975, 3, 555.

8.6.2.5. COLIENTERITA

Unele tipuri serologice de *E. coli* sînt enteropatogene datorită proprie-tăților lor de aderență epitelială, inva-zivitate și toxigeneză. Ele sînt capa-bile să producă infecții intestinale, uneori severe, alteori subclinice, cîteo-dată în izbucniri epidemice, la sugari și copiii mai mici de 2 ani și jumătate. *E. coli* are 3 tipuri de antigene. Există 157 de *antigene* O (somatice), 93 de *antigene* K (somatice de înveliș sau capsulare) care cuprind cel puțin 3 va-rietăți (L, A și B) și 52 de *antigene* H (capsulare). Din foarte numeroasele serotipuri existente, doar unele din serogrupa OB sînt enteropatogene, 13 dintre acestea fiind implicate în 75% din bolile diareice infantile de această etiologie, și anume:

- O 26 : K60 (B6) : NM
- O 26 : K60 (B6) : H11
- O 55 : K59 (B5) : NM
- O 55 : K59 (B5) : H6
- O 55 : K59 (B5) : H7
- O 111 a, 111 b : K58 (B4) : NM
- O 111 a, 111 b : K58 (B4) : H2
- O 111 a, 111 b : K58 (B4) : H12
- O 125 a, 125 c : K70 (B15) : H21
- O 126 : K71 (B16) : NM
- O 126 : K71 (B16) : H27
- O 127 : K63 (B8) : NM
- O 128 a, 128 c : K67 (B12) : H12.

Există însă și alte serotipuri de *E. coli* care pot produce boli diareice la copii și rareori și la adulți. Serotipurile de *E. coli* enteropatogen se pot găsi și la copii și adulți sănătoși, precum și la unele animale cu enterite, aceștia con-stituind — alături de copiii cu colien-terită — izvorul de infecție. Patogeni-tatea lor este variabilă, reactivitatea

organismului avînd rol foarte mare în apariția și forma bolii.

Diagnosticul de colientorită este sugerat clinic de o enterită gravă apărută mai ales la copiii sub 6 luni sau la cei cu anomalii congenitale diverse. Boala poate evolua rapid spre deshidratare severă (vechea *cholera infantum*), prin seaune apoase, sau păstrează un caracter mai benign, de gastroenterită nespecifică. Uneori (și la adulți) ia un aspect identic cu dizenteria bacilară.

Criteriul epidemiologic de diagnostic îl constituie apariția mai multor cazuri asemănătoare, concomitent sau succesiv, într-o colectivitate de copii mici.

Precizarea etiologiei se face prin evidențierea în coproculturi — sau, mai rapid, prin examenul imunofluorescent al frotiurilor din fecale — a serotipurilor enteropatogene de *E. coli*. Cum tiparea serologică exactă este dificilă și ia mult timp, laboratoarele obișnuite se mulțumesc să cerceteze aglutinabilitatea tulpinilor de *E. coli* izolate cu un ser polivalent OB, corespunzător celor 13 tulpini principale. Rezultatele de laborator trebuie interpretate prudent, prin coroborare cu datele clinice și epidemiologice. Izolarea din fecale a altor serotipuri de *E. coli* nu are de obicei nici o semnificație, cu excepția cazurilor în care serotipul izolat se găsește la mai multe cazuri dintr-o epidemie.

Terapia principală este, ca și la celelalte gastroenterite infantile, rehidratarea și dieta. *E. coli* enteropatogen este variabil sensibil la antibiotice, deseori multirezistent. Aminoglicozidele pe cale orală (neomicină, circa 100 mg/kilocorp/24 ore), colistina *per os*, 10—15 mg/kilocorp/24 ore, ampicilina) la nevoie parenteral), cotrimoxazolul sînt printre cele mai frecvent active.

Profilaxia se face prin măsuri de curățenie și trierea (prin coproculturi și/sau examen imunofluorescent al materiilor fecale) copiilor — chiar a celor fără diaree — nou admiși în diversele colectivități de sugari și copii mici. Fostii bolnavi vor fi cercetați pentru eventuala stare de purtător convalescent.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- * * * — Acute infective gastroenteritis, Brit. med. J., 1969, 2, 263.
- * * * — Acute infective gastroenteritis, Brit. med. J., 1972, 2, 668.
- Sack D. A. și colab. — Enterotoxigenic *Escherichia coli* and reovirus-like agent in rural Bangladesh, Lancet, 1976, 1, 659.
- Walman H. B., Wirmers M. J. — Use of antibiotics in acute gastroenteritis among infants in hospital, Lancet, 1969, 2, 1 122.

8.6.2.6. DIAREEA CĂLĂTORILOR

Diareea acută a călătorilor are unele caractere care justifică, în mare măsură, separarea ei de alte boli diareice.

Ea apare la călători, mai ales — dar nu exclusiv — la cei ce se deplasează în zonele mai calde, de obicei după 2—3 zile de la începutul călătoriei. Diareea este apos-mucoasă, însoțită de dureri abdominale și grețuri. Deseori se asociază — în ciuda unei febre mici — o stare generală destul de rea (frisoane, curbatură, prostrație) care scoate din acțiune cca 1/3 dintre bolnavi. Boala se vindecă de cele mai multe ori în 3—4 zile. Rareori durează pînă la 10 zile.

Etiopatogenia acestei boli este încă obscură. De obicei nu se poate evidenția un agent infecțios incriminabil. Este posibil să concure mai mulți factori convergenți care, izolați, ar fi insuficienți pentru a produce boala: modi-

ficarea alimentației, igiena defectuoasă, factorii psihologici etc.

Diagnosticul se face pe criteriile clinice și epidemiologice amintite. Laboratorul va interveni numai când există suspiciunea de etiologie specifică.

Terapia este dietetică și simptomatică. Profilaxia se face prin măsuri igienice. Chimioprofilaxia cu dezinfectante intestinale are o eficiență moderată.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Rowe B., Taylor J., Bettelheim K. A. — An investigation of traveller's diarrhoea, *Lancet*, 1970, 1, 1.
Schultz M. G. — Enterovioform for preventing traveller's diarrhoea, *J. Amer. med. Ass.*, 1972, 220, 273.

8.6.2.7. GIARDIAZA

Giardiaza (lambliaza) este o infecție produsă de protozoarul flagelat *Giardia lamblia*. Parazitul se găsește în duoden și jejun, uneori și la persoane normale, mult mai frecvent la copii și la persoane cu deficiențe imunologice umorale. Manifestările clinice depind de reactivitatea organismului gazdă. Uneori apar mici epidemii prin consumul de apă cu chisturi care pot să nu fie reținuți de metodele obișnuite de filtrare.

Diagnosticul clinic prezumtiv se pune pe unele manifestări digestive necaracteristice, rareori acute, mai frecvent subacute, extinse pe mai multe săptămâni. Bolnavii prezintă inapetență, grețuri și uneori vărsături, meteorism, dureri vagi supraombilicale, uneori colici intestinale și diaree apoasă moderată. Prolungirea acestor manifestări poate duce la tulburări de malabsorbție, pierdere ponderală, nervozitate.

Diagnosticul etiologic poate fi precizat prin găsirea de trofozoiti mobili, ușor de recunoscut, în lichidul duodenal și în scaunele lichide sau de chisturi bi- sau tetranucleate în preparate din fecalele solide, colorate cu soluție Lugol.

Tratamentul se face cu preparate imidazolice, administrate după diverse scheme.

Metronidazolul se administrează la adulți în doză de 750 mg/24 ore, în 3 prize, în preajma meselor, pe o perioadă de 10 zile, sau 2 g/24 ore în doză unică, timp de 3 zile. La copii se fac tratamente de 5 zile cu doze zilnice de 500 mg la grupa 9—12 ani, 375 mg la cei de 4—8 ani, 250 mg la cei de 2—4 ani și 125 mg pentru copiii mai mici de 2 ani.

Tinidazolul (*Fasigyn*) se administrează la adult în doză totală unică de 2 g, în timpul mesei, sau 300 mg/24 ore, în 2 prize, timp de 7 zile. La copii se administrează 50—60 mg/kgcorp/24 ore în doză unică, timp de 3 zile.

Se mai poate folosi atebrină, 300 mg/24 ore p.o. timp de 3 zile, la adulți. La copii atebrina se administrează zilnic, timp de 5 zile, 200 mg la grupa 4—8 ani și 100 mg la cei mai mici de 4 ani.

În cazul în care reapar chisturi în fecale, este necesar să se repete cura de chimioterapie după 10—14 zile.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Anderson T. și colab. — Outbreak of giardiasis: effect of a new antflagellate drug, tinidazole, *Brit. med. J.*, 1972, 2, 449.
Green E., Lynch D. M., McFadzean J. A., Pugh I. M. — Treatment of giardiasis, *Brit. med. J.*, 1974, 3, 411.
Jokipii L., Jokipii A. M. M. — Giardiasis in travelers: a prospective study, *J. infect. Dis.*, 1974, 130, 295.

8.6.2.8. DIAREEA PRODUSĂ DE ANTIBIOTICE

Antibioticele pot produce diaree — de obicei moderată — care se interferează cu simptomele bolii pentru care au fost aplicate și care — rareori — constituie o complicație redutabilă.

Incidența diareei produse de antibiotice este în primul rând în funcție de tipul medicamentului. Următoarele antibiotice produc mai frecvent diaree, în ordine descrescândă: lincosanidele (lincomicina și clindamicina), tetraciclina, ampicilina, cloramfenicolul, aminoglicozidele. Tratamentele cu doze mari și prelungite produc mai frecvent diaree, dar această condiție nu este obligatorie.

Patogenia acestei forme de diaree este obscură și foarte probabil complexă.

Unele antibiotice acționează direct pe mucoasa intestinală. Astfel ele pot reduce activitatea lactazei intestinale (malabsorbția dizaharidică duce la creșterea presiunii osmotice intraluminale), inhibă hidroliza intraluminale a trigliceridelor cu lanț lung, inhibă lipaza pancreatică (ducând la malabsorbția grăsimilor), cresc excreția de acizi biliari, scurtează vitezitațile intestinale.

Antibioticele influențează calitativ și cantitativ flora intestinală, dar numai în unele cazuri — de obicei cele severe — ducând la înmulțirea excesivă a stafilococilor și candidelor.

Terenul are o mare importanță, unele persoane refăcând diareea la reluarea aceluiași antibiotic sau a altora, chiar cu doze mici. Aceste persoane au o cantitate scăzută de IgM și mai ales de IgA (secrete de mucoasă și independente de IgA circulante), fapt care permite dezvoltarea unei încălcări bacteriene excesive ce contribuie

la modificările amintite ale metabolismului lactozei și sărurilor biliare.

Diagnosticul se pune pe apariția unei diaree, de obicei de aspect banal, nesugestiv, în cursul unui tratament antibiotic pentru o infecție extradiigestivă sau pe persistența sau accentuarea unei diaree acute aflate sub tratament antimicrobian. Există 3 forme clinicoetiologice principale.

Enterocolita pseudomembranoasă produsă de antibiotice este determinată mai ales de lincosanide — ceea ce impune selectarea cu grijă a indicațiilor lor — dar și de alte antibiotice. Ea apare cu precădere la bolnavii operați pe abdomen (uneori chiar netratați cu antibiotice!), mai ales în obstrucțiile neoplazice ale colonului, dar și în operațiile pe stomac. Boala începe brusc, la câteva zile după începerea tratamentului cu antibiotice și/sau după operație, cu șoc, febră ridicată, pierderi mari de lichide prin vărsături și diaree (aceasta nu este întotdeauna manifestă), deshidratare masivă, acidoză metabolică, pierderi mari de Na și K, insuficiență renală acută. Moartea se produce deseori în primele 24 de ore. Diareea este explozivă cu caracter apos, dar conținând și sînge și puroi. Patognomonică este eliminarea unui adevărat „cilindru intestinal” care este de fapt o pseudomembrană intactă, urmarea unei inflamații necrotice a mucoasei. La cei operați, diareea poate lipsi prin ileus, cu stagnarea lichidelor în intestin. Uneori se asociază diverse semne neurologice. Bacteriemia este rară.

Rectoscopia, rar posibilă din cauza stării generale grave, evidențiază o mucoasă cu pete albicioase sau verzui și cu depozite de exsudat cremos aderent sau ușor detașabil, sub care se vede o mucoasă edematiată. De obi-

cei este afectat numai colonul, dar la cei operați recent poate fi interesat și intestinul subțire, duodonul și chiar stomacul. În scaune se găsesc cantități mari de *Proteus* și de *Pseudomonas aeruginosa*.

Enterocolita stafilococică produsă de antibiotice (a nu se confunda cu toxinfecția alimentară produsă de stafilococi cu enterotoxină!) este declanșată de tetraciclina, dar și de aminoglicozide, mai ales la bolnavii tratați chirurgical. Manifestările sînt tot atît de grave ca și în enterocolita pseudomembranoasă produsă de antibiotice, dar lipsesc pseudomembranele. Există o mare tendință la diseminare, cu bacteriemie și metastaze septice. Diagnosticul poate fi pus prompt prin frotiul din materiile fecale, investigație care evidențiază o cantitate foarte mare de stafilococi și polinucleare. Coprocultura, de mică utilitate prin răspunsul ei tardiv, evidențiază o mare cantitate de *Staphylococcus aureus*, de obicei multirezistent la antibiotice.

Enterocolita candidiazică produsă de antibiotice, controversată de unii autori, este de obicei ușoară, prelungită, însoțită de prurit anal. Frotiurile din scaun și coproculturile evidențiază o cantitate foarte mare de *Candida* (o cantitate mică este nesemnificativă).

Tratamentul diareelor produse de antibiotice începe întotdeauna cu *întreruperea antibioticului respectiv*, ceea ce duce, de obicei, rapid la vindecare. În formele severe este esențial tratamentul urgent de deșocare, cu reechilibrare hidroelectrolitică.

În enterocolita pseudomembranoasă produsă de antibiotice se obțin rezultate bune cu colestiramină, 2—4 g \times 3/24 ore (probabil prin modificarea metabolismului sărurilor biliare în intestin). În caz de eșec și stare toxică gravă, se obțin unele rezultate cu cor-

ticoterapie. În cazurile cu ileus pronunțat, se recurge la tratament chirurgical.

În enterocolita stafilococică produsă de antibiotice se administrează oral și/sau parenteral antibiotice active pe stafilococi rezistenți la penicilină G (oxacilină).

În enterocolita cu *Candida*, dă de obicei rezultate prompte nistatina.

Profilaxia se face prin restrîngerea abuzului de antibiotice — mai ales la bolnavii tratați chirurgical — și prin utilizarea doar cu indicații majore a lincosanidelor (de exemplu, infecții grave cu anaerobi și mai ales cu *Bacteroides fragilis*).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- * * * — Antibiotic diarrhoea, Brit. med. J., 1975, 4, 243.
 Keusch G. T., Present D. H. — Summary of a workshop on clindamycin colitis, J. infect. Dis., 1976, 133, 578.
 Price A. B., Davies D. R. — Pseudomembranous colitis, J. clin. Path., 1977, 30, 1.
 Tedesco I. J., Barton R. W., Alpers D. H. — Clindamycin — associated colitis. A prospective study, Ann. intern. Med., 1974, 81, 429.

8.6.2.9. ENTEROCOLITA NECROTICĂ A SUGARULUI

Enterocolita necrotică este o boală diareică foarte gravă a perioadei neonatale și a sugarului mic, favorizată de prematuritate, ruptură precoce a membranelor, lichid amniotic infectat, boală maternă (eclampsie, diabet zaharat). Patogenia, obscură, pare complexă: receptivitate infecțioasă mare, hipoxie intestinală, înghițire de lichid amniotic infectat, invazie bacteriană — uneori cu bacteriemie — cu agenți nespecfici. Ileonul terminal și colonul au peretele

foarte inflammat cu caracter necrotic, flegmonos sau pseudomembranos, cu tendință la perforație și peritonită consecutivă.

Diagnosticul se pune în primul rând clinic, pe apariția — la un sugar cu factori favorizanți — a unei diaree grave, cu vărsături și ileus. Se disting două forme clinice.

Forma fulgerătoare apare la câteva zile de la naștere și începe brusc, deseori cu șoc, cu dispnee, febră, vărsături bilioase sau chiar sanguinolente, scaune diareice apoase, apoi mucoase-sanguinolente, urmate de ileus sau subileus (meteorism, zgomote intestinale, semne radiologice). Examenul radiologic, repetat la intervale mici, poate evidenția: meteorism intestinal, pneumatoză intestinală (prezența de gaze în peretele intestinal, prin pătrunderea bacteriilor formatoare de gaze în țesuturi, semn precoce foarte prețios), prezență de gaze în sistemul port (semn aproape patognomonic, găsindu-se numai în unele septicemii și în cateterisme ale venei ombilicale) sau pneumoperitoneu (semn de perforație intestinală).

Forma postnatală se instalează mai lent, în primele 10 săptămâni după naștere, avînd aspectul unei diaree banale, care se agravează progresiv — uneori cu evoluție oscilantă/recidivantă — prin apariția scaunelor sanguinolente, vărsăturilor, ileusului.

Diagnosticul diferențial se face cu atrezia ileonului sau a colonului, cu volvulusul și cu invaginația intestinală. Radiologia contribuie substanțial la diagnostic, prin evidențierea pneumatizei intestinale și a pneumoperitoneului.

Terapia constă în reechilibrare hidroelectrolitică, alimentare parenterală, antibiotice active pe bacilii ente-

rali aerobi și anaerobi (ampicilină, aminoglicozide, lincosanide și — în lipsa acestora din urmă — cloramfenicol sau metronidazol), imunoglobuline standard. Aceasta duce uneori la vindecare, dar cîteodată apar recidive. Perforația intestinală trebuie diagnosticată cît mai precoce și se tratează chirurgical. Mortalitatea globală este în jur de 50%.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Berger G., Schwarze R. — Die nekrotisierende Enterokolitis des jungen Säuglings, Schweiz. med. Wschr., 1973, 103, 813.
Hampe, E., Heimig E. — Ein Beitrag zur Behandlung des Enterocolitis necroticans, Dtsch. med. Wschr., 1974, 99, 509.
Stein H., Beck J., Solomon A., Schaman A. — Gastroenteritis with necrotizing enterocolitis in premature babies, Brit. med. J., 1972, 2, 616.

8.6.3. BOLILE DIAREICE CRONICE

În cele mai multe diaree cronice, infecția nu are nici un rol sau este doar un fenomen secundar, fiind favorizată și întreținută de boala digestivă de fond, cu etiopatogenie variată, uneori incomplet elucidată. Din acest motiv, terapia antiinfecțioasă este de cele mai multe ori neindicată și chiar nocivă, întrucît întîrzie explorările ce pot preciza diagnosticul real.

Atitudinea practică recomandabilă este de a parcurge etapele următoare:

— Se începe prin *excluderea rapidă a cauzelor infecțioase rare* de diaree prelungită, cum sînt dizenteria cronică, lambliaza, candidiaza, tuberculoza ileocecală, limfogranulomatoza venerică. Acoasta se face prin mijloace bacteriologice, parazitologice, rectoscopie etc.

foarte inflammat cu caracter necrotic, flegmonos sau pseudomembranos, cu tendință la perforație și peritonită consecutivă.

Diagnosticul se pune în primul rând clinic, pe apariția — la un sugar cu factori favorizanți — a unei diaree grave, cu vărsături și ileus. Se disting două forme clinice.

Forma fulgerătoare apare la câteva zile de la naștere și începe brusc, deseori cu șoc, cu dispnee, febră, vărsături bilioase sau chiar sanguinolente, scaune diareice apoase, apoi mucoase-sanguinolente, urmate de ileus sau subileus (meteorism, zgomote intestinale, semne radiologice). Examenul radiologic, repetat la intervale mici, poate evidenția: meteorism intestinal, pneumatoză intestinală (prezența de gaze în peretele intestinal, prin pătrunderea bacteriilor formatoare de gaze în țesuturi, semn precoce foarte prețios), prezență de gaze în sistemul port (semn aproape patognomonic, găsindu-se numai în unele septicemii și în cateterisme ale venei ombilicale) sau pneumoperitoneu (semn de perforație intestinală).

Forma postnatală se instalează mai lent, în primele 10 săptămâni după naștere, având aspectul unei diaree banale, care se agravează progresiv — uneori cu evoluție oscilantă/recidivantă — prin apariția scaunelor sanguinolente, vărsăturilor, ileusului.

Diagnosticul diferențial se face cu atrezia ileonului sau a colonului, cu volvulusul și cu invaginația intestinală. Radiologia contribuie substanțial la diagnostic, prin evidențierea pneumatizei intestinale și a pneumoperitoneului.

Terapia constă în reechilibrare hidroelectrolitică, alimentare parenterală, antibiotice active pe bacilii ente-

rali aerobi și anaerobi (ampicilină, aminoglicozide, lincosanide și — în lipsa acestora din urmă — cloramfenicol sau metronidazol), imunoglobuline standard. Aceasta duce uneori la vindecare, dar cîteodată apar recidive. Perforația intestinală trebuie diagnosticată cît mai precoce și se tratează chirurgical. Mortalitatea globală este în jur de 50%.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Berger G., Schwarze R. — Die nekrotisierende Enterokolitis des jungen Säuglings, *Schweitz. med. Wschr.*, 1973, 103, 813.
 Hampe, E., Heimig E. — Ein Beitrag zur Behandlung des Enterocolitis necroticans, *Dtsch. med. Wschr.*, 1974, 99, 509.
 Stein H., Beck J., Solomon A., Schmaman A. — Gastroenteritis with necrotizing enterocolitis in premature babies, *Brit. med. J.*, 1972, 2, 616.

8.6.3. BOLILE DIAREICE CRONICE

În cele mai multe diaree cronice, infecția nu are nici un rol sau este doar un fenomen secundar, fiind favorizată și întreținută de boala digestivă de fond, cu etiopatogenie variată, uneori incomplet elucidată. Din acest motiv, terapia antiinfecțioasă este de cele mai multe ori neindicată și chiar nocivă, întrucît întîrzie explorările ce pot preciza diagnosticul real.

Atitudinea practică recomandabilă este de a parcurge etapele următoare:

— Se începe prin *excluderea rapidă a cauzelor infecțioase rare* de diaree prelungită, cum sînt dizenteria cronică, lambliaza, candidiaza, tuberculoza ileocecală, limfogranulomatoza venerică. Aceasta se face prin mijloace bacteriologice, parazitologice, rectoscopie etc.

— Se precizează cât mai ferm entitatea nosologică în cauză prin examene convergente clinice, rectoscopice, radiologice, histologice, imunologice ș.a. Atenție deosebită trebuie dată depistării precoce a neoplasmelor digestive și a bolilor cu potențial de transformare malignă, cum sînt mai ales rectocolita ulceroasă și polipoza intestinală. O greșeală comună este pierderea unui timp prețios prin rămînerea nejustificată și prelungită la diagnosticul vag de „colită” și la tentativele de a obține rezultate prin diverse diete drastice și/sau prin medicamente antibacteriene diverse.

Deficitele de IgA_s (secretorii) pot determina diaree febrile repetate, diaree cronice, sindroame asemănătoare cu sprue, enteropatie exsudativă, sindroame de malabsorbție.

— Se aplică tratamentul potrivit al bolii de fond, care — cu excepția rectocolitei ulceroase — nu include medicamente antiinfecțioase.

— În cursul episoadelor de acutizare se reiau cercetările bacteriologice și parazitologice, dată fiind tendința relativ crescută a acestor bolnavi la supra- și reinfecții cu agenți patogeni. În caz de depistare certă a unei infecții supraadăugate, se aplică un tratament etiologic scurt, după una din schemele descrise pentru diareele acute.

Prezentăm mai jos bolile diareice prelungite care pun mai frecvent probleme de terapie antiinfecțioasă.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Paris J., Paris J. G., Roger J. — Facteurs immunologiques dans les diarrhées prolongées. Constitution et rôle du système immunitaire intestinal, *Mé d. Hyg.*, 1975, 33, 1 266.

8.6.3.1. COLOPATIA FUNCȚIONALĂ

Colopatia funcțională (colonul iritabil sau — denumiri mai improprii — colita mucoasă sau spastică) este o boală cu frecvență în creștere caracterizată prin tulburări digestive funcționale, fără leziuni anatomice, care apar în condiții de tensiune psihică, la persoane cu predispoziție psihonevrotică.

Diagnosticul este sugerat de dureri abdominale, variat localizate la persoane diferite, dar de obicei constant localizate la aceeași persoană, însoțite de perioade de diaree apoasă sau mucoasă, care alternează cu alte perioade de constipație. Colonul este deseori spastic. Bolnavul, în mod obișnuit cu o reactivitate psihologică particulară (hipersensibil, introvertit etc.), este preocupat de boala sa, dar starea generală este frecvent puțin sau deloc influențată. Tulburările digestive nu sînt net dependente de dietă, dar sînt bine influențate de relaxarea psihică obținută prin schimbarea microclimatului, sau prin medicamente psihotrope. Boala are mare tendință la recidive și afectează cu precădere sexul feminin. Cum nu există semne clinice, paraclinice sau de laborator de confirmare netă a diagnosticului, aceasta se face doar prin excluderea altor boli asemănătoare clinic, dar cu patogenie organică.

Terapia este complexă și dificilă. Psihoterapia, schimbarea preocupărilor, rezolvarea stărilor conflictuale, psiholepticele constituie principalele metode. Dieta are efect secundar, iar terapia antibacteriană este aproape întotdeauna ineficientă. Este total nejustificată utilizarea prelungită sau repetată a dezinfectantelor intestinale, care au o eficiență aproape exclusiv

psihoterapică și care pot produce efecte adverse, mai ales de ordin neurologic și endocrin.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Franken F. H. — Behandlung funktionelles Darmbeschwerden, Dtsch. med. Wschr., 1971, 96, 1 311.
 * * * — Irritable bowel syndrome, Brit. med. J., 1971, 4, 197.

8.6.3.2. RECTOCOLITA ULCEROASĂ

Această boală inflamatorie difuză rectocolică, relativ frecventă, de etiologie necunoscută, începe și evoluează uneori sub formă necaracteristică, putând fi confundată cu diverse diaree acute recidivante, mai ales cu dizenteria.

Diagnosticul este sugerat de repetarea unor episoade diareice cu dureri abdominale, tenesme rectale, uneori cu fenomene generale de tip infecțios (febră, frison, stare toxică). Boala este mai frecventă la bărbați pînă la 30 de ani. Examinarea macroscopică a scaunului întărește suspiciunea. El este semilichid, cu fecale, mucus, puroi, sînge lichid sau uneori în cheaguri. Dacă boala este limitată la rect, scaunele pot fi tari, învelite cu mucus, puroi și sînge. Microscopic, se găsesc în fecale multe hematii și polinucleare. Diagnosticul este confirmat de rectoscopie (friabilitate a mucoasei, hiperemie, edem, mici abcese, ulceratii, exsudat mucopurulent sanguinolent, pseudopolipi) și de clisma baritată cu contrast de aer (ulceratii, megacolon toxic, pseudopolipi).

Tratamentul este complex. Dieta are rol mic. Sulfasalazina (*Salazopyrin*), p.o. 3—4 g/24 ore, intermitent sau prelungit (cu doze mai mici), are efectul

cel mai favorabil dintre medicamentele antibacteriene. În acutizări se poate încerca cloramfenicolul, aminoglicozidele, cotrimoxazolul. Corticoterapia sistemică (intermitentă, la 2 zile) sau locală are efect favorabil. Uneori este necesară terapia chirurgicală.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- De Dombal F. T. — Ulcerative colitis. Epidemiology and aetiology, course and prognosis, Brit. med. J., 1971, 1, 649.
 Truelove S. C. — Ulcerative colitis. Medical treatment, Brit. med. J. 1971, 1, 651.

8.6.3.3. BOALA CROHN

Boala Crohn, numită și enterita regională, este o boală cronică rară, cu acutizări, uneori cu caracter familial, de etiologie necunoscută. Ea este caracterizată printr-o inflamație granulomatoasă a submucoasei care duce la ulceratii ale mucoasei, la necroze cu formare de fistule, la cicatrice și la distrucții progresive, din aproape în aproape, ale intestinului.

Diagnosticul este sugerat de prezența unor episoade repetate și prelungite de diaree, dureri abdominale, distensie intestinală, apariția de formațiuni abdominale palpabile, sîngeri rectale, fistule abdominale sau perianale, sindrom de malabsorbție și afectarea progresivă a stării generale (febră, pierdere în greutate, hipocratism digital). Tactul rectal poate evidenția stricturi anale, mai ales la cei cu fistule.

Examenul radiologic este de foarte mare ajutor. În faza nestenozantă, el pune în evidență o mucoasă lipsită de detalii și rigidă, dînd un aspect tubular segmentului intestinal respectiv. An-

sele sînt distanțate de inflamația mazonterului. În *faza stenozantă*, care poate coexista cu precedenta, apare îngustarea lumenului, cu dilatarea ansei aferente în care se acumulează mucus și, cel mai caracteristic, traiecte fistuloase mai ales în zona ileocecală (se mai întîlnesc doar în actinomicoză).

Diagnosticul este confirmat histologic.

Terapia este complexă și trebuie bine adaptată fiecărui caz. Tratamentul de fond este psihoterapic și de menținere a unei stări de nutriție acceptabilă. Corticoterapia poate avea efect spectaculos în faza acută și, în aceste cazuri, poate fi mult prelungită (eventual cu o schemă de administrare la 2 zile), ea încetinind evoluția. Efecte bune se obțin uneori cu sulfasalazină, administrată ca în rectocolita ulceroasă. În complicațiile supurate se intervine scurt cu aminoglicozide, cotrimoxazol, ampicilină, pentru a trece de momentele critice, dar fără efect pe boala însăși. Intervenția chirurgicală este indicată în stenoze, fistule, sindrom de ansă stagnantă.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Hillemand B. — La maladie de Crohn, Cah. Coll. Med., 1969, 10, 833.

8.6.3.4. DIAREEA CANDIDIAZICĂ

Contestată de unii autori, ea pare a fi totuși o realitate.

Diagnosticul este sugerat de o diaree cu scaune apoase multiple care durează săptămîni și chiar luni, fără a avea de obicei o cauză determinantă sau favorizantă decelabilă. Starea generală se menține bună. Precizarea etiologiei se face prin examinarea microscopică directă a materiilor fecale suspendate în

soluție salină, cu care ocazie se evidențiază o cantitate mare de levuri și micelii. Culturile sînt semnificative doar dacă evidențiază candida în cantitate masivă, deoarece acești fungi se pot găsi în număr mic și în fecalele persoanelor normale.

Terapia se face cu nistatină (*Stamycin*) 500 000—1 000 000 U. administrate de 3 ori/24 ore, timp de 7—10 zile. Diareea scade din prima zi de tratament. Eșecul acestei terapii confirmă diagnosticul.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Kane J. G., Chretien J. H., Garagusi V. F. — Diarrhoea caused by candida, Lancet, 1976, 1, 335.

8.6.3.5. BOALA DIVERTICULARĂ A COLONULUI

Această boală se datorește unei tulburări de motilitate a colonului, produsă — în parte cel puțin — prin consumul excesiv de alimente rafinate, lipsite de fibre dietetice (celuloză, hemiceluloză, lignină, pectine ș.a.). Ea este în creștere în țările industrializate și trebuie avută în vedere în fața unor tulburări intestinale care apar după vîrsta de 50 de ani. Termenul de boală diverticulară include *diverticuloza* propriu-zisă și *diverticulita*, inflamația diverticulilor însoțită de diverse complicații.

Diagnosticul este sugerat de o evoluție prelungită cu dureri abdominale, mai ales în fosa iliacă stîngă, care este sensibilă la palpare, sau cu constipație întreruptă de episoade diareice și de febră inexplicabilă. Rareori se produc perforații cu peritonită, fistule, aderențe. Colita ischemică poate produce manifestări asemănătoare. Diagnosti-

cul poate fi elucidat numai prin clisma baritată. Pregătirea prin clisme evacuatoare energice este periculoasă. Rectoscopia nu este relevantă, leziunile fiind situate deasupra nivelului abordabil. Fibroscopia poate fi uneori utilă.

Terapia, în cazurile ușoare, constă în evitarea alimentelor foarte dure, cartilaginoase, a cojilor de fructe. În episoadele de diaree însoțite de febră sînt indicate tetraciclina, cotrimoxazolul, ampicilina. În hemoragii sau alte complicații severe este indicată cura chirurgicală.

8.6.3.6. TUMORILE RECTOCOLICE

Tumorile rectocolice, mai rar cele intestinale, sînt însoțite deseori de diaree și sîngerări digestive prelungite, posibil a fi confundate cu cele infecțioase.

Polipii colonului, formațiuni ce pot fi depistate rectoscopic sau radiologic, sînt de natură variată care nu poate fi determinată decît histologic: inflamatoare (în colita ulceroasă și boala

Crohn) sau tumorală (benignă sau malignă). Polipii benigni, de obicei multipli, au tendință la malignizare.

Carcinomul de colon este frecvent, mai ales la persoane de peste 45 de ani, și este situat de obicei la nivelul rectosigmoidului, deci ușor decelabil rectoscopic, radiologic și uneori prin tact rectal. El poate însă apărea la orice vîrstă și la orice nivel al colonului.

Diagnosticul prezumtiv se pune de obicei după cîteva luni de evoluție pe baza unor manifestări ca: modificări progresive ale golirii intestinului și dimensiunilor scaunului, prezența de sînge — modificat sau nu — în scaun, dureri abdominale, alterarea stării generale (uneori apare doar tardiv). Polipii adenomatoși viloși, mai rar întîlniți, pot produce diaree apoasă, uneori importantă, bogată în potasiu. În toate aceste cazuri, rectoscopia și clisma baritată sînt obligatorii.

Terapia tumorilor rectocolice este chirurgicală. Este o mare greșeală să se încerce modificarea manifestărilor amintite prin terapie antibacteriană sau simptomatică, fără a face explorările paraclinice obligatorii.

INFECȚIILE HEPATICE ȘI BILLARE

Infecțiile ficatului sînt boli frecvente, de cele mai multe ori ușoare sau subclinice (de exemplu, marea majoritate a hepatitelor virale), dar uneori cu evoluție severă, antrenînd probleme dificile medico-chirurgicale.

Infecția poate afecta preponderent celulele hepatice sau căile biliare, în mod difuz sau — mai mult sau mai puțin — localizat.

Infecțiile hepatocelulare difuze, boli de domeniu medical, sînt de multe ori *primare*. Infecția se cantonează de la început și preponderent la nivelul ficatului, iar aspectul clinic este de „hepatită”: inapetență, hepatalgii cu hepatomegalie, icter, alterarea testelor de laborator de citoliză, de insuficiență hepatocelulară, de colestază sau de inflamație mezenchimatoasă.

În multe alte cazuri există o *lezare difuză hepatică secundară*, în urma unor infecții sistemice (salmoneloze, leptospiroze, malarie, trichinoză, tuberculoză hematogenă), ale altor organe (pneumonie, gonoree, apendicită, peritonită), ale parazitozelor intestinale,

ale infecțiilor căilor biliare ș.a.m.d. În aceste cazuri, lezarea hepatică este de obicei redusă, uneori evidențiabilă doar prin teste de laborator, iar aspectul clinic este acela caracteristic al bolii principale.

Alte infecții afectează preponderent *căile biliare intra- și extrahepatice*, acestea fiind de cele mai multe ori boli de interes medico-chirurgical sau pur chirurgical, deoarece obstrucția biliară este factorul favorizant principal care trebuie deseori înlăturat pe cale operatorie.

În sfîrșit, alte infecții — tot de interes medicochirurgical — afectează ficatul *în focar*, determinînd procese înlocuitoare de spațiu, care necesită intervenție operatorie (abcesele hepatice, chistul hidatic, actinomicoza ș.a.).

9.1. HEPATITELE ACUTE VIRALE

Hepatitele acute virale sînt boli infecțioase frecvente, produse de virusuri variate, însă foarte inegal repartizate ca incidență.

Imensa majoritate a cazurilor sînt produse de *virusurile A (VHA) și B (VHB)*, ambele transmisibile peroral, parenteral, „nonparenteral” (prin sărut, raport sexual, poate și prin unele artropode), transplacentar. Există argumente în favoarea existenței unui al 3-lea tip — virusul C (poate chiar a mai multor altora) care poate produce hepatita posttransfuzională cu incubatie medie.

Multe *alte virusuri* produc un număr foarte mic de cazuri de hepatită acută: unele herpesvirusuri (virusul citomegalic, virusul Epstein-Barr, *Herpesvirus hominis*), unele mixo- și paramixovirusuri, enterovirusuri, reovirusuri, adenovirusuri, coronavirusuri, virusul rubeolei și virusul amaril (singurul, în afară de virusurile A și B, care produce epidemii).

Hepatitele virale sînt de cele mai multe ori îmbolnăviri primare care apar, endemic, cu virfuri epidemice.

În afara cazurilor clinic evidente, există numeroase *hepatite virale subclinice*, care sînt depistabile doar prin investigații de laborator. Unele hepatite virale B și extrem de puține A evoluează spre *cronicizare*, cu sau fără persistența îndelungată a infecției, prin implicarea a diverși factori de predispoziție genetică, imunologică etc.

Un număr mult mai mic de hepatite acute sînt de *etiologie bacteriană* (*Salmonella typhimurium* și alte bacterii enterale aerobe și anaerobe), rickettsiană (febra Q), leptospirotică (*L. icterohaemorrhagiae*), parazitară (amibiaza). Aceste îmbolnăviri dau de obicei determinări hepatice inconstante. Diagnosticul lor etiologic este în mod curent sugerat de caracterele clinice ale bolii primare, iar confirmarea se face prin examene microbiologice și serologice.

Alte numeroase tipuri de hepatită acută, totalizînd însă un număr mic de cazuri, sînt de *etiologie neinfecțioasă*, putînd însă mima uneori hepatitele virale. Așa sînt diversele hepatite medicamentoase (medicamente antituberculoase, anabolizante, anestezice generale, neuroleptice ș.a.), toxice (ciuperci, tetraclorură de carbon, fosfor etc.), de însoțire a icterelor colestatice benigne sau maligne, icterul recidivant de sarcină etc. Anamneza atentă este elementul principal în suspectarea inițială a acestor etiologii neinfecțioase.

O boală care produce un tablou foarte asemănător cu hepatita virală acută este *hepatita cronică în episod de acutizare* care poate fi primul episod revelator al bolii sau poate fi repetat, sugerînd și mai bine hepatopatia cronică de fond.

Diagnosticul parcurge de obicei două etape: diagnosticul de boală (leziune hepatocelulară acută) și cel etiologic. În foarte multe hepatite acute virale cele două etape sînt practic contopite, deoarece datele epidemiologice, clinice și cele nespecifice de laborator sînt suficient de elocvente pentru a afirma etiologia virală (A sau B), fără posibilități mari de eroare (tabelul 9.1.).

Criteriile epidemiologice sînt utile mai ales atunci cînd începutul bolii a fost precedat de administrarea de sînge sau derivate ale sale, de tratamente parenterale, intervenții stomatologice, urologice etc. Incubația hepatitei B este de obicei lungă, de 2—6 luni, dar uneori poate fi și de numai 3 săptămîni. Dar, prin transfuzie se poate transmite rareori și hepatita A, cu incubatie de 3—6 săptămîni, hepatito cu virusul C (deocamdată ipotetic) cu o incubatie medie de 9—10 săptămîni, precum și — foarte rar — hepatito cu virus Ep-

Tabelul 9.I.

Caractere diferențiale ale hepatitelor acute tip A și tip B

Criteriu	Hepatita acută virală A	Hepatita acută virală B
Transmitere	Preponderent digestiv, dar și parenteral	Preponderent parenteral, dar deseori și „neparenteral” (digestiv, sexual).
Virusul prezent	Fecale + + +, sînge +	Sînge + + +, fecale, salivă etc. +
Vîrstă	Preponderent la copii și tineri	Preponderent la adulți și vîrstnici
Incidență sezonieră	Preponderent toamna (și primăvara)	Tot timpul anului
Incubație	15—50 de zile	26—180 de zile
Debut	Mai brusc	Mai progresiv
Febră inițială	Prezentă de obicei, uneori mare, precedă icterul	Mai rareori prezentă, mai mică
Prodromuri cu fenomene de tip „complexe imune” (erupții, prurit, poliartralgi)	Rar	Frecvent
Fenomene digestive (inapetență, grețuri, vărsături)	Obișnuite, accentuate	Obișnuite, mai discrete
Transaminaze serice crescute	Pe timp relativ scurt (1—3 săptămîni)	Pe timp mai lung (1—4—5 luni)
Timol crescut	De obicei moderat	Mai rar, mai puțin
IgM crescute	De obicei	Mai rar, mai puțin
Evoluție	De obicei benignă (vindecare), scurtă	Mai severă (comă), mai lungă
Cronicizare	Foarte rară, excepțională	Relativ frecventă
AgHBs în sînge	— (+ la purtători cronici, incidentali)	+
Profilaxie cu imunoglobuline standard (indicații selecționate)	Posibilă	Posibilă uneori la infectarea neparenterală, imposibilă la infectarea transfuzională

stein-Barr, citomegalie sau *Herpesvirus hominis* (*Herpes simplex*).

Criteriile epidemiologice mai sînt utile în cazul unor izbucniri epidemice de hepatită virală sau contact manifest cu un asemenea bolnav.

Criteriile principale de diagnostic sînt cele *clinice*. Boala începe de obicei — mai brusc în hepatita A, mai insidios în cea B — cu o perioadă de 1—2 săptămîni de tulburări generale și dispeptice sugestive: astenie, toleranță scăzută la efort, apetit diminuat, grețuri, scăderea gustului de fumat, jenă în hipocondrul drept. Deseori apar artralгии și uneori erupții urticariene. Urinile sînt de la început închise la culoare. Frecvent există o febră inițială, mică sau moderată, de cîteva zile. Aceste fenomene se accentuează progresiv pînă la instalarea fazei icterice, cînd fenomenele dispeptice și artralgiile scad în intensitate, iar febra dispăre. Sindromul icteric, precedat uneori de decolorarea materiilor fecale, se accentuează progresiv, dar uneori rămîne foarte discret sau lipsește total. Ficatul este mărit moderat de volum și sensibil. În unele cazuri se găsește o ușoară splenomegalie și — mai rar — o discretă adenopatie cervicală.

Explorările nespecifice de laborator evidențiază un icter de tip hepatocelular.

Bilirubinemia crescută este preponderent conjugată.

Enzimele „citolitice” sînt crescute. Este suficient, de cele mai multe ori, să se cerceteze alaninaminotransferaza (transaminaza glutamic-piruvică). „Bateriile” de teste de citoliză sînt utile doar în cazul unor diagnostice diferențiale mai dificile. Transaminazele sînt de obicei crescute mai

mult de 10 ori peste cifrele normale. Cu cît creșterea lor este mai mare, cu atît etiologia virală a bolii este mai asigurată, fără ca aceasta să aibă vreo relație cu intensitatea leziunilor hepatice și gravitatea bolii. Semnificația creșterilor mici de transaminaze este mult mai redusă, ele putînd fi întîlnite și în icterele colestatice. Dinamica transaminazelor serice este variată în diferitele forme de hepatită virală acută (fig. 9.1.).

La începutul bolii există și o componentă discretă colestatică tradusă printr-o ușoară creștere a fosfatazelor alcaline, în general nedepășind mai mult de 2—3 ori valorile normale, dar VSH rămîne în limite apropiate de normal, element important de diferențiere, mai ales de colestazele posthepatice.

În urină se evidențiază creșterea urobilinogenului și prezența unei cantități variabile de pigmenți biliari.

De cele mai multe ori sînt suficiente aceste elemente pentru a sprijini mult diagnosticul de hepatită virală acută.

Testele de disproteinemie (creșterea turbidității prin timol sau sulfat de zinc, creșterea gamaglobulinelor în proteinograma serică electroforetică, creșterea IgM nespecifice în ser prin imunodifuziune radială ș.a.) au o valoare mică în diagnosticul hepatitelor virale acute. Pozitivarea intensă a acestor teste la începutul bolii pledează în favoarea unei hepatite cu VHA. În hepatitele cu VHB ele rămîn de obicei normale, sau sînt doar slab pozitive.

Precizarea etiologiei se face prin teste imunologice specifice care permit încadrarea bolii într-una din categoriile: *hepatită virală acută tip A* (cînd există argumente epidemiolo-

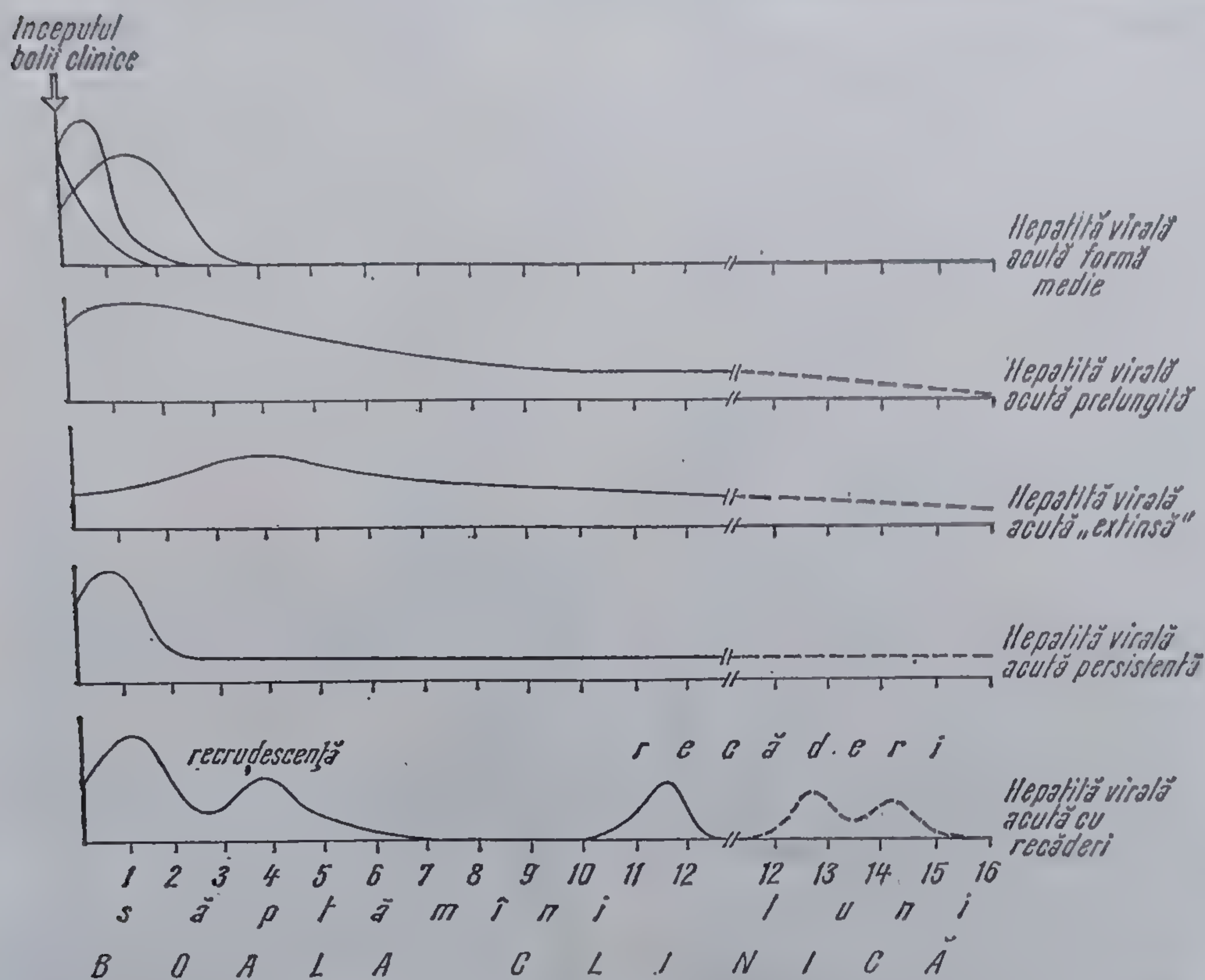


Fig. 9.1. — Posibilități evolutive ale transaminazelor serice în diferite forme clinice ale hepatitelor virale acute.

gice și lipsesc markerii de infecție cu VHB), *hepatită virală acută tip B* (când există markerii imunologici ai VHB) și *hepatită virală acută de tip nespecificat* (în celelalte cazuri). În formularea diagnosticului, se recomandă includerea — la fiecare dintre cele 3 categorii de hepatite amintite — a menționării formei clinice respective: icterică sau anicterică. Criteriile epidemiologice, clinice și cele nespecifice de laborator pot contribui la această clasificare (tabelul 9.I.).

În *hepatita produsă de VHB* se pot decela în ser 3 sisteme antigen-anticorp care au semnificație și utilitate practică inegale. Ele pot fi evidențiate în faze diferite ale infecției (fig. 9.2.), cu tehnici de sensibilitate și accesibilitate variată (tabelul 9.II.).

Antigenele decelabile sînt următoarele:

Antigenul de suprafață (AgHBs) este neomogen, avînd cel puțin 10 subtipuri, care conțin toate un determinant comun α imunizant, și mai mulți alți determinanți (γ , d , w , r , g)

Tabelul 9.II.

Comparația diferitelor tehnici de investigare a AgHBs și a anti-HBs

Tehnica	Sensibilitatea în decelare		Grad de dificultate tehnică
	AgHBs	anti-HBs	
Imunodifuziunea	1—5	1—10	1
Imunocontraelectroforeza	5—15	5—10	5
Reacția de fixare a complementului	15—20	5—10	10
Aglutinarea latexului	5—100	—	1
Hemaglutinarea pasivă și hemaglutinoinhibiția	15—100	10 000	5
Imunaderența	100—2 000	50—150	5
Testul radioimun (RIA)	2 000—10 000	10 000—1 000 000	20
EIA (enzyme-immune-assay)	f. sensibilă	—	accesibilă*
ELISA (enzyme-linked-immuno-sorbent-assay)	f. sensibilă	—	f. accesibilă*

* Cu reagenți preparați semiindustrial sau industrial

variat asociați (*ayw*, *ayr*, *adw*, *adr* etc.). Acest antigen corespunde învelișului proteinic al virionului VHB și se află sub formă de sfere cu diametru de 20 nm, sau formațiuni tubulare de 20×200 nm vizibile cu microscopul electronoptic.

— Antigenul central (AgHBc) corespunde miezului replicativ al VHB și conține ADN.

— Antigenul e (AgHBe) este strâns asociat cu infecția cu VHB.

— Virionul complet al VHB este reprezentat de particula Dane, sfe-

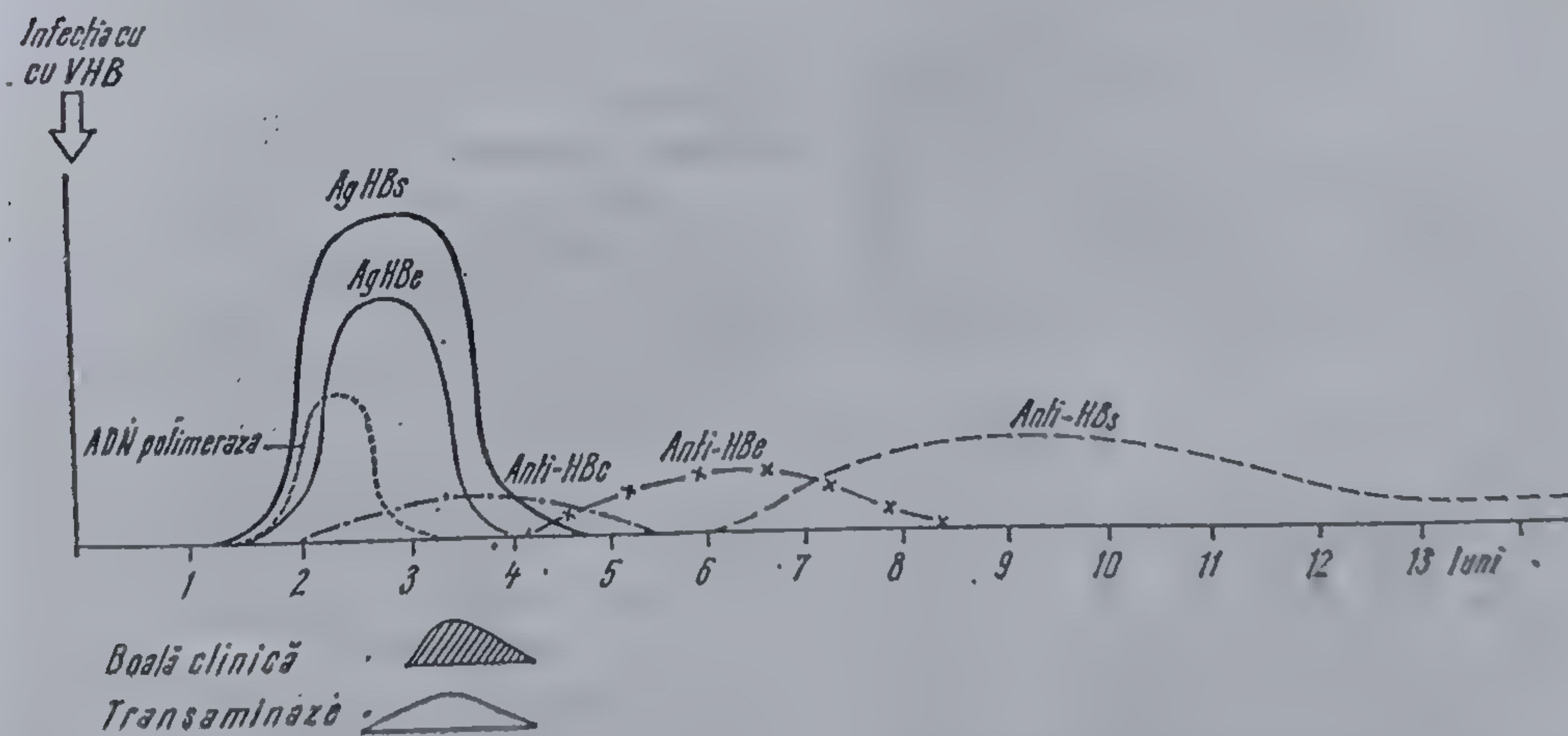


Fig. 9.2. — Evoluția testelor imunologice în hepatita virală acută tip B, forma comună urmată de vindecare.

rică, cu diametrul de 42 nm care conține AgHBs și AgHBc.

La aceste antigene corespund *anticorpilor respectivi*: anti-HBs, anti-HBc și anti-HBe.

AgHBs este cel care se determină în mod curent în ser, preferabil printr-o tehnică cât mai sensibilă (cel puțin contraimmunoelectroforeza, mai bine prin hemaglutinare pasivă sau testul radioimun). Prezența sa în cursul bolii, cu dispariția în convalescență, indică etiologia cu VHB a hepatitei respective. Persistența prelungită a AgHBs după hepatita acută poate avea semnificații variate: constituirea unei stări cronice de purtător (fără, sau doar cu ușoară afectare a ficatului) sau mai ales trecerea către o hepatită cronică (riscul este mare dacă AgHBs persistă mai mult de 13 săptămâni). AgHBs poate exista însă și în afara unei hepatite acute: la purtători sănătoși (cca 2—4% din populație în zona noastră geografică), sau în diverse boli — în general însoțite de imunodeprimare — cum sînt: lepra lepromatoasă, talasemia, trisomia, mongolismul, leucemiile ș.a. Acest antigen se mai poate găsi în alte boli nehepatice în care are — sau poate să aibă — un rol etiopatogenic: cancerul hepatic, poliarterita nodoasă, unele glomerulonefrite cronice, acrodermatita papuloasă infantilă Gianotti-Crosti ș.a.

AgHBs poate fi evidențiat prin imunofluorescență — în bolile amintite — și în diferite țesuturi: ficat, vase, rinichi etc.

Anti-HBs apare frecvent după hepatita acută cu VHB, dar numai în concentrații foarte mici, evidențiabile doar prin tehnici foarte sensibile (testul radioimun). Prezența anticorpilor anti-HBs de la începutul bolii

și în cantitate mare (evidențiabili prin teste puțin sensibile, cum este imunodifuziunea sau contraimmunoelectroforeza) este foarte rară. Ea indică imunitatea față de VHB și ca atare exclude această etiologie pentru boala actuală. Imunitatea este produsă prin contacte anterioare repetate cu AgHBs, fapt întâlnit mai ales la politransfuzati.

Determinarea subtipurilor AgHBs are valoare numai în cercetarea filiației epidemiologice a cazurilor dintr-un focar epidemic.

AgHBc și anti-HBc se determină doar în cercetările științifice. Prezența de anti-HBc este înregistrată la toți purtătorii de VHB. Ei sînt un index de replicare a VHB.

AgHBe se găsește în unele seruri care conțin AgHBs. El este un fidel marker de prognostic, indicînd posibilități crescute de cronicizare la bolnavii respectivi. El este totodată și un marker de infecțiozitate a singelui: doar singele care-l conține poate transmite boala vertical (mamă-făt) sau orizontal (prin transfuzii).

Anti-HBe sînt un marker de prognostic favorabil, indicînd lipsa evoluției spre cronicizare și neinfecțiozitatea singelui respectiv.

În hepatita produsă de VHA s-a putut evidenția recent sistemul antigen-anticorp respectiv. AgHA poate fi decelat în ser și materii fecale prin imunodifuziune, imunomicroscopie electronică ș.a. Anti-HA poate fi depistat prin metode serologice: reacția de fixare a complementului, hemaglutinarea prin imunoaderență ș.a. Toate aceste metode nu au intrat încă în practică.

Actualmente se acumulează argumente în favoarea existenței a încă cel puțin un tip de virus al hepatitelor acute — denumit provizoriu vi-

rusul C — care în unele regiuni este responsabil de majoritatea hepatitelor posttransfuzionale. Deocamdată

și diferențierea lor de sindroamele posthepatitice și de hepatitele cronice (tabelul 9.III.).

Tabelul 9.III.

Principalele criterii de diferențiere a hepatitelor acute virale de cele cronice (enumerare în ordinea descrescândă a importanței)

Hepatita acută	Hepatita cronică
clinice epidemiologice transaminaze AgHBs tranzitoriu bilirubinemie (în formele anicterice) histologice (în formele atipice)	histologice clinice $\left\{ \begin{array}{l} \text{hepatice} \\ \text{extrahepatice} \end{array} \right.$ transaminaze teste de inflamație AgHBs persistent AgHBe persistent bilirubinemie (în formele anicterice) teste imunologice (autoanticorpi tisulari, imunoglobuline, complement, factor reumatoid, celule LE etc.) teste de insuficiență hepatică scintigrafie hepatică

nu există teste de laborator de evidențiere a acestei infecții.

Testele virusologice și serologice de evidențiere a altor etiologii ale hepatitelor acute (virusul Epstein-Barr, citomegalic, *Herpesvirus hominis* ș.a.) sînt foarte rar utilizate.

Puncția-biopsie hepatică este rar folosită pentru diagnosticul etiologic al hepatitelor acute, deoarece aspectul histologic este sugestiv, dar nu caracteristic. Ea permite însă evidențierea antigenelor VHB în celulele hepatice. Biopsia hepatică este utilă mai ales pentru diferențierea hepatitelor acute de alte hepatopatii difuze și mai ales de episoadele de acutizare a hepatitelor cronice, domeniu în care constituie metoda optimă de diagnostic.

O problemă de diagnostic care nu este întotdeauna ușor de rezolvat este aceea a *hepatitelor virale prelungite*

După hepatitele virale acute cu forme clinice obișnuite urmează uneori, pe perioade de săptămîni, luni și chiar ani, o serie de tulburări care îngrijorează medicul și bolnavii, implicînd suspiciunea de cronicizare.

Sindromul posthepatitic, relativ frecvent, se caracterizează printr-o serie de simptome discrete — dar prelungite — ca astenie, apetit scăzut, intoleranță la grăsimi, tulburări de tip nervos vegetativ sau nevrotic, jenă în regiunea hepatică. Cu excepția unor diskinezii veziculare obiectivabile prin examenul clinic, tubajul duodenal și colecistografie, nu se găsesc alte anomalii obiective clinice sau de laborator. Aspectul histologic hepatic progresează treptat spre normalizare. Sindromul se autorezolvă, de cele mai multe ori, fără altă intervenție decît o eliminare temporară a alimentelor netolerate și eventual administrarea de spasmolitice,

coleretice, Reglan, la care se asociază psihoterapia.

Hiperbilirubinemia posthepatitică, care se pare că este o formă ușoară și tranzitorie a bolii Gilbert, se manifestă prin persistența izolată a unei ușoare hiperbilirubinemii neconjugate, ceilalți parametri clinici și de laborator fiind normali. Tratamentul este similar cu acela al sindromului posthepatitic.

Hepatita virală acută prelungită (ne-rezolvată, persistentă) este o formă clinică produsă mai ales de virusul hepatitei B. Ea se caracterizează printr-o evoluție clinică mai lungă de 3 săptămâni, cu persistența ulterioară mai îndelungată a transaminazelor crescute.

Se pot distinge mai multe tipuri de evoluție a hepatitelor acute prelungite (fig. 9.1.), terminologia fiind ne-unificată, uneori confuză.

În hepatita virală prelungită propriu-zisă, boala clinică și mai ales apetitul scăzut, icterul, precum și transaminazele își ating maximul în termenul obișnuit, dar retrocedarea lor se face foarte lent, în câteva luni. Uneori apar prurit și semne de laborator de colestază (creșterea fosfatazei alcaline și a colesterolului), fapt care justifică încadrarea bolii, în aceste cazuri, în *hepatita acută virală colestatică*. Un tratament scurt și intermitent cu prednison rezolvă de obicei prompt boala.

Hepatita virală acută „extinsă” se caracterizează printr-o instalare mai lentă a manifestărilor morbide, cu atingerea tardivă a maximului (după 3—6 săptămâni) și cu retrocedare lentă clinică și a transaminazelor serice.

În hepatita virală acută persistentă, boala evoluează clinic ca în formele medii obișnuite, dar hipertransaminazemia persistă săptămâni sau luni,

fapt întâlnit — în mod paradoxal și neexplicabil — și la unii bolnavi tineri, sănătoși anterior.

În circa 5% din cazurile de hepatită virală acută se produc una sau mai multe *recrudescențe* (foarte apropiate de boala inițială) sau *recăderi* (începând de la câteva săptămâni după episodul inițial), clinice și de laborator. Ele sînt de obicei mai ușoare decît prima îmbolnăvire și apar în primele 5—6 luni care urmează după aceasta. Reinfectia cu alt virus decît cel inițial explică o parte din aceste forme de evoluție. Apariția unor „recăderi” repetate, controlate temporar de corticoterapie, constituie un semn de mare suspiciune de hepatită cronică agresivă.

Evoluția prelungită a hepatitei acute este favorizată uneori de suferințe hepatobiliare anterioare, parazitoze intestinale sau biliare, boli imunodeprimante sau tratamente cu prednison — aplicate la începutul bolii sau pe perioade prelungite — care favorizează persistența infecției virale.

Diagnosticul acestor forme de hepatită prelungită se bazează pe criterii complexe. Clinic, boala evoluează progresiv, de multe ori rapid, spre normalizare. Transaminazele oscilează variat sau se mențin îndelungat la valori pînă la de 10—12 ori mai mari decît cele normale (fig. 9.1.). Ele sînt uneori însoțite de teste de inflamație mezenchimatoasă (hipergamaglobulinemie, sulfat de zinc, Takata-Ara) moderat pozitive. AgHBs dispare deseori din ser în câteva săptămâni. Persistența AgHBs în ser pe o perioadă mai mare de 13 săptămâni, precum și a AgHBe, fac cronicizarea mai posibilă. În caz de dubiu, punctia-biopsie hepatică — la nevoie repetată după 8—12 luni — arată persistența aspectului de hepatită

acută sau pe acela de hepatită cronică persistentă.

Prognosticul hepatitelor acute virale prelungite, mai ales al celor fără persistență de AgHBs și de AgHBe, este de cele mai multe ori favorabil. Boala se vindecă spontan în 1—2 ani. Hepatita cronică agresivă, atunci când survine, se instalează rareori înainte de acest interval de timp, în continuarea bolii acute (de obicei doar după hepatitele grave, eventual cu comă hepatică), deoarece procesele imunologice anormale care au rol patogenetic foarte important se declanșează de obicei lent. Hepatita cronică agresivă poate fi însă și urmarea unor hepatite acute virale medii sau chiar anicterice.

Coma hepatică, complicație rară dar foarte gravă a hepatitelor virale acute, survine de obicei în prima sau a 2-a săptămână de boală. Insuficiența hepatică produsă de necroza acută a hepatocitelor se poate instala progre-

siv, trecînd prin mai multe stadii succesive și oprindu-se uneori la unul dintre ele, după care regresează. Alteori, boala se agravează continuu pînă la moarte. În hepatitele fulminante, coma se instalează foarte rapid, în cîteva ore. Manifestările de alarmă ale insuficienței hepatice grave sînt mai ales cele neuropsihice, dar și scăderea dimensiunilor ficatului, hemoragiile, intensificarea icterului (uneori el rămîne totuși discret), vărsăturile frecvente, *foetor*-ul hepatic, agravarea stării generale. Scăderea concentrației de protrombină sub 20%, creșterea amoniemiei și apariția de modificări EEG pot indica iminența comei. Transaminazele serice nu au valoare prognostică.

Există diverse clasificări ale insuficienței hepatice în funcție de manifestările neuropsihice, dintre care una ușor utilizabilă este redată în tabelul 9. IV.

Tabelul 9.IV.

Stadializarea insuficienței hepatice acute în funcție de simptomatologia neuropsihică

Stadiul	Simptomatologia neuropsihică
1. Prodromal (de alarmă)	Agitație ușoară, neliniște, euforie sau deprimare cu apatie, scăderea ideatiei și afectivității, ușoară dezorientare și dificultate de vorbire, somnolență ușoară diurnă cu insomnie nocturnă, tremurături discrete ale mâinilor (<i>flapping tremor</i>)
2. Precomă	Accentuarea manifestărilor din stadiul 1, mai ales a agitației — care poate deveni extremă, cu halucinații și delir — și a dezorientării („nebunia hepatică“)
3. Comă manifestă	Bolnavul doarme profund, dar poate fi trezit încă de unii excitanți externi, rămînînd însă confuz, total dezorientat, incapabil să vorbească coerent și bine articulat. Apar tulburări de reflexe și tonus muscular
4. Comă profundă	Bolnavul nu mai poate fi trezit de excitanții externi, pierde controlul sfincterelor. Se instalează tulburări piramidale, extrapiramidale și dispar mișcările active

Terapia. Dată fiind inexistența unei medicații eficiente etiopatogenice și tendința mare la vindecare spontană a celor mai multe cazuri, obiectivele terapiei cazurilor comune sînt: evitarea solicitării crescute a organismului prin efort, asigurarea unui aport hidric și nutritiv suficient, combaterea simptomelor supărătoare (în special a tulburărilor dispeptice inițiale). Cazurile grave au o terapie aparte.

La baza terapiei stau măsurile igienico-dietetice fundamentate pe date științifice și nu pe unele preluate empiric.

Repausul la pat este indicat în perioada de început și el poate fi treptat relaxat pe măsură ce bolnavul simte această nevoie. Prelungirea excesivă a acestui repaus, cel puțin la tineri anterior sănătoși, nu are avantaje demonstrate în grăbirea vindecării și evitarea cronicizării. Reluarea activității fizice se face progresiv, după scăderea spre normalizare a manifestărilor clinice și de laborator și creșterea toleranței la efort. Reantrenarea convalescentului pînă la atingerea activității normale anterioare se face individualizat, în raport cu starea anterioară de sănătate și cu forma clinică respectivă, de cele mai multe ori după cîteva săptămîni de convalescență, fără a crea prin aceasta riscuri suplimentare. Creșterile de transaminaze în urma unor eforturi pot fi o indicație că acestea din urmă au fost prematur exagerate. În cazul persistenței mai îndelungate a unor transaminaze crescute, se poate relua totuși activitatea sub un control medical periodic, prognosticul fiind de cele mai multe ori favorabil.

Dieta va fi completă, pe cît posibil ușor hipercalorică și hiperproto-

ică. Restricțiile alimentare exagerate sînt inutile și deseori dezavantajoase. Criteriul de alegere a alimentației este toleranța digestivă a bolnavului în diferitele faze ale bolii și apetitul acestuia. Se exclud doar alimentele greu digerabile în faza dispeptică a bolii și — pe timp de cca 1 an — băuturile alcoolice. Dacă intoleranța digestivă este accentuată, se administrează parenteral soluții de glucoză 10—20%, completînd necesarul de lichide și cu o cantitate mai mică de soluții saline izotonice, pînă ce este posibilă reluarea alimentației perorale.

Terapia medicamentoasă trebuie să țină seama că nu există mijloace etiotrope și că nu există dovezi științifice că s-ar putea favoriza vindecarea sau scădea riscul de cronicizare printr-unul din drogurile cunoscute („hepatoprotectoare“, vitamine, glucoză, corticoterapie ș.a.m.d.). Administrarea de medicamente în formele comune are de obicei doar efecte psihoterapice, dar are și dezavantaje care justifică în suficientă măsură renunțarea la aceste metode.

Medicația simptomatică se adresează grețurilor și vărsăturilor (preferabil metoclopramid), durerilor hepatice (comprese alcoolizate, spasmolitice), pruritului (tamponări cu alcool mentolat). În prezența unor semne sugestive de angiolită supraadăugată (persistența sau reapariția febrei și a durerilor hepatice) se aplică, pe timp de 4—6 zile, ampicilină 1—2 g/24 ore.

Corticoterapia este contraindicată în formele comune, ea putînd interfera cu imunizarea și crescînd, astfel, riscul de persistență a infecției virale și a cronicizării bolii. Ea are totuși oltova indicații în care este evident utilă prin efectele ei: scăderea

intoleranței digestive, ameliorarea apetitului și a stării generale, grăbirea regresării sindromului icteric în formele cu componentă colestatică. Efectele favorabile în formele grave de hepatită nu au putut fi demonstrate, existând aici chiar unele dezavantaje ale acestei terapii. Se continuă totuși să fie aplicată de multe ori în aceste forme, în lipsa altei terapii mai sigur eficiente. Indicațiile corticoterapiei sînt: intoleranța digestivă accentuată care împiedică alimentarea, persistența icterului peste 2—3 săptămîni, evoluția spre agravare. Efectul său se instalează de obicei rapid, astfel încît de cele mai multe ori este inutil să fie prelungită în cazurile care nu au răspuns prompt. Efecte bune, cu minimum de dezavantaje, se obțin administrînd prednison 1 mg/kilocorp/24 ore (sau hemisuccinat de hidrocortizon 5 mg/kilocorp/ 24 ore în perfuzie intravenoasă, în caz de vărsături accentuate) în doză unică — între orele 8 și 10 — timp de 2—3 zile succesiv, apoi o dată la 2 zile, pe o durată totală de 5—7 zile, întreruperea făcîndu-se brusc. Aceeași schemă poate fi folosită și ca test de diferențiere a icterelor hepatocelulare, de cele colestatice posthepatice, în primele bilirubinemia scăzînd la mai puțin de jumătate din cifra inițială după cca 7 zile de tratament.

În anemia aplastică severă ce urmează foarte rareori după hepatita virală A este indicat transplantul precoce de măduvă osoasă, cu respectarea măsurilor de evitare a respingerii și a altor incidente (compatibilitate în sistemul HL—A etc.).

Hiperbilirubinemiile neconjugate posthepatitice pot fi bine influențate, ca și boala Gilbert, de fenobarbital

90 mg/24 ore (la adult), în general bine suportat.

Hepatitele grave și coma hepatică nu beneficiază, deocamdată, de un tratament evident eficace. Recent s-au înregistrat rezultate încurajatoare prin hemoperfuzia pe coloană de cărbune activat, „uns” cu un polimer biocompatibil, iar în hepatita cu VHB prin administrarea unei cantități mari de imunoglobuline hiperimune (antiHBs). Deși mortalitatea este foarte mare, ficatul are o mare și rapidă tendință de regenerare, așa încît obiectivele terapiei sînt menținerea cît mai prelungită în viață a bolnavului prin aport nutritiv suficient, tratarea tuturor dezechilibrelor metabolice decelabile și combaterea complicațiilor, pînă la reluarea funcțiilor hepatice.

Bolnavul va fi hidratat și alimentat parenteral (cu soluție glucozată și, în cantitate mai mică, salină). Cînd este posibil, se introduce neapărat o sondă nazogastroduodenală care permite alimentarea perorală. Se oprește complet aportul de proteine și se combate hiperamoniemia — deși ea joacă un rol limitat aici — prin clisme evacuatorii, neomicină 4—6 g per os, *Multiglutin* intravenos (10—20 de fiole în perfuzie), *Arginină-sorbitol* intravenos, *Rocmaline*, *Ornicetil*, *Aspatofort*. Se corectează eventuala acidoză, urmărindu-se — preferabil — menținerea unei alcaloze metabolice. Se administrează intermitent oxigen cu o sondă nazofaringiană. Se previn complicațiile infecțioase prin mici îngrijiri minuțioase: curățarea tegumentelor și a cavității orale, întoarcerea bolnavului în pat la fiecare 2 ore, schimbarea promptă a lenjeriei umezite etc. În caz de anemie prin hemoragie se administrează masă eritrocitară. Bol-

navii agitați sînt sedați cu droguri puțin hepatotoxice: diazepam, scopolamină, fenobarbital. Se urmăresc — prin determinări frecvente — ionograma serică și urinară, echilibrul acido-bazic, hematocritul, concentrația de protrombină, numărul trombocitelor și al hematiilor. În cazul unei coagulări intravasculare diseminate (fibrinogen și trombocite scăzute, prezența de compuși de disociere a fibrinogenului determinată prin testul cu etanol, tendință hemoragipară), pare avantajoasă heparinizarea precoce, sub control atent clinic și de laborator. În caz de complicații infecțioase (mai ales pneumonii) se administrează ampicilină, aminoglicozide. Creșterea concentrației de protrombină și apariția α_1 -fetoproteinei sugerează un prognostic favorabil, înainte de ameliorarea clinică.

Dispensarizarea tuturor hepatitelor comune este costisitoare, de cele mai multe ori inutilă și creează riscuri suplimentare de infectare cu alt virus, cu ocazia repetării testelor de laborator. Ea este indicată doar în cazurile care au evoluat grav, precum și al celor prelungite, „nerezolvate”, cu risc crescut de cronicizare.

Profilaxia. Hepatitele virale se declară (grupa A) și se izolează 30 de zile de boală. Profilaxia se face cel mai eficient prin *măsuri nespecifice*: creșterea standardului de igienă individuală și colectivă, sterilizarea corectă a tuturor instrumentelor medicale, limitarea maximă a transfuziilor de sînge.

Tăieturile, împunsăturile infectate se spală bine cu apă și săpun, se clătesc cu soluții concentrate de hipoclorit și se lasă să singereze. Gura și ochii infectați se clătesc bine cu apă de robinet. Centrifugarea singelui se

face în tuburi închise cu dop, deoarece există riscul infectării prin aerosoli sau picături. Se va evita cît mai mult pipetarea oricărui sînge cu gura și — în orice caz — cu pipete nesterilizate sau neprotejate cu dop de vată.

Dezinfecția suprafețelor contaminate se face cu soluții de cloramină sau hipoclorit în concentrație mare (1/100—1/1 000 volume de clor) și recent preparate. Centrifugele și instrumentele intens contaminate care nu pot fi sterilizate fizic se pot trata cu glutaraldehidă 2%.

Trierea donatorilor de sînge prin cercetarea AgHBs cu metodele cele mai sensibile (precum și prin anamneză și prin determinarea transaminazelor) duce la reducerea accentuată a incidenței hepatitelor posttransfuzionale cu VHB. Mai rămîn însă hepatitele posttransfuzionale produse de VHA și de alte virusuri (cel ipotetic al hepatitei C, cel al citomegaliei, *Herpesvirus hominis*, *Herpesvirus EB* etc.).

Profilaxia specifică pasivă cu imunoglobuline se face doar în cazuri bine alese.

Imunoglobulinele umane *standard* au foarte probabil titruri mari de anti-HA protectori. Ele au însă cantități foarte mici de anti-HBs. Unele produse comerciale par să conțină VHB.

Profilaxia pasivă este indicată uneori la contacti și la persoanele deplasate pe timp limitat într-o zonă cu risc mare de infecție. Hepatita cu VHA și cea cu VHB transmisă neparenteral (infecții cu cantități mici de virus) pot fi prevenite în mare măsură cu imunoglobuline standard (16%) în doză unică de 0,02—0,2 ml/kilocorp, preferabil repetată după 30

de zile. Infecția este astfel total prevenită sau — uneori — doar atenuată, transformată în infecție inaparentă. Protecția durează 3—4 (6) luni, după care administrarea de imunoglobuline trebuie repetată, dacă riscul de infectare persistă. Nu este recomandabilă administrarea sistematică de imunoglobuline standard în colectivitățile în care au apărut cazuri de hepatită acută.

Imunoglobulinele umane specifice anti VHB 16% (*Aunatio*) au titruri mari de anti-HBs, dar sînt foarte scumpe și rare. Ele pot preveni sau atenua hepatita tip B produsă prin inoculare de cantități mari de virus (după administrare de sînge, fibrinogen, hemodializă etc.), dar nu previn portajul cronic. Se administrează 0,05—0,1 ml/kilocorp intramuscular (sau în primul flacon de sînge) și se repetă după 30 zile. La hemodializați se repetă administrările la fiecare 5 săptămîni timp de 6 luni, ulterior la fiecare 2—3 luni. Nu se administrează imunoglobuline la persoanele care au în ser AgHB_s sau anti-HBs.

Vaccinul anti-VHB conține fracțiunea *a* a AgHBs care este comună tuturor subtipurilor și este imunizantă. El este inactivat prin căldură sau formol și a dat rezultate preliminare foarte încurajatoare, conferind o protecție de 60—70%. Există perspective și pentru prepararea unui vaccin anti-VHA.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Alter H. J. și colab. — Clinical and serological analysis of transfusion-associated hepatitis, *Lancet*, 1975, 2, 838.
 Balș M. și colab. — Medium-long incubation posttransfusional hepatitis (A possible immunological implication), *Rev.*

- roum. Med. — Med. int.*, 1975, 73, 167.
 Barbu N., Străin N., Novac E. — Antigenul Australia. Edit. Facla, 1977.
 Comitta B. M. și colab. — Posthepatic severe aplastic-anemia an indication for early bone marrow transplantation, *Blood*, 1974, 43, 473.
 Căruntu F., Angelescu C., Predoviciu F. — Corticoterapia alternantă scurtă cu doze unice la 48 ore în hepatita virală acută, *Med. int.*, 1976, 27, 205.
 Comitetul de experți O.M.S. — Terminology of hepatitis viruses. *W. H. O. Wkly. epidem. Rec.*, 1976, 51, 365.
 Gazzard B. G. și colab. — Charcoal haemoperfusion in the treatment of fulminant hepatitis, *Lancet*, 1974, 1, 1 301.
 Giles J. P., Krugman S. — Viral hepatitis. Differential diagnostic features between infections with type A and B viruses, *Amer. J. Dis. Child.*, 1972, 123, 281.
 Gregory P. B., Knauer C. M., Kempson R., Miller R. — Steroid therapy in severe viral hepatitis. A double-blind, randomized trial of methyl-prednisolone versus placebo, *New Engl. J. Med.*, 1976, 294, 681.
 Joller-Jemelka H. I. — Immunologie der Hepatitis, *Med. Hyg.*, 1975, 33, 1 281.
 Knick B., Gruner J., Ottenjann R., Kanzler G. — Diätbehandlung bei Leberkrankheiten. Allgemeine Grundsätze. Akute Hepatitis, *Dtsch. med. Wschr.*, 1971, 96, 249.
 Knodell R. G. și colab. — Efficacy of prophylactic Gamma-globulin, in preventing non-A, non-B post-transfusion hepatitis, *Lancet*, 1976, 1, 557.
 Melnick J. L., Dreesman G. R., Hollinger F. B. — Approching the control of viral hepatitis type B., *J. infect. Dis.*, 1976, 133, 210.
 Nielsen J. O., Dietrichson O., Juhl E. — Incidence and meaning of the „e” determinant among hepatitis-B-antigen positive patients with acute and chronic liver disease, *Lancet*, 1974, 2, 913.
 Păun L. — Insuficiența hepatică acută, Ed. medicală, București, 1975.
 Seef L. B. și colab. — Efficacy of hepatitis B immune serum globulin after accidental exposure. Preliminary report of the Veterans administration cooperative study, *Lancet*, 1975, 2, 939.

- State D. — Tehnici de detectare și aplicațiile practice ale testului AgHBs, *Viața med. (Buc.)*, 1977, 24, 87.
- Szmuness W. și colab. — Hepatitis B immunoserumglobulin in prevention of non-parenterally transmitted hepatitis B. *N. Engl. J. Med.*, 1974, 290, 701.
- Thamer G. — Das Australia — Antigen und seine klinische Bedeutung, *Dtsch. med. Wschr.*, 1974, 99, 711.
- * * * — The several viruses of posttransfuzional hepatitis, *Brit. med. J.*, 1975, 3, 663.
- * * * — Towards an artificial liver, *Brit. med. J.*, 1974, 3, 640.
- Voiculescu M. — Capcane și erori în diagnosticul hepatitei virale, *Viața med. (Buc.)*, 1976, 23, 65.
- Voiculescu M. — Hepatita virală, Ed. medicală, București, 1977.
- Voiculescu M., State D. — Sistemul antigenic „e” în hepatita virală de tip B. Date generale și rezultate obținute pe 100 de bolnavi, *Viața med. (Buc.)*, 1977, 24, 67.
- Waterson A. P. — L'hépatite à virus, *Med. Prisma*, 1973, 4.
- Wewalka F. G. — Protracted and recurrent forms of viral hepatitis, *Amer. J. Dis. Child.*, 1972, 123, 283.

9.2. HEPATITELE CRONICE

O parte dintre hepatitele cronice sînt adevărate boli infecțioase cronice, cu persistența prelungită a virusului hepatitei B, care are rol cert în inițierea și întreținerea acestor cazuri. Alteori, în hepatitele cronice postvirale, virusul este eradicat din organism, dar boala continuă să evolueze prin mecanisme de autoîntreținere, bazate în primul rînd pe unele anomalii ale imunității umorale și a celei mediate celular.

În afara virusului hepatitei B și a perturbărilor imunologice ale organismului gazdă, în etiopatogenia hepatitelor cronice intră numeroși alți factori, doar în parte cunoscuți: factori alimentari, toxici, anomalii sau particularități genetice (deficiențe de

α_1 -antitripsină, o anumită distribuție a antigenelor de histocompatibilitate HL-A, predispoziții familiale ș.a.).

Diagnosticul hepatitelor cronice se face prin metode complexe care urmăresc a stabili etiopatogenia, forma anatomoclinică și tendința evolutivă, factori care au rolul principal în alegerea terapiei.

Criteriul clinic este doar de suspiciune. Hepatita acută virală inițială, aproape întotdeauna de tip B, poate să fi fost clinic evidentă, subclinică și doar cu semne de laborator, sau poate lipsi cu desăvîrșire. Boala clinică se instalează după luni sau ani de la infecția acută, rareori în continuarea directă a acesteia. Manifestările inițiale sînt necaracteristice: astenie, apetit scăzut, capacitate redusă de efort, vagi hepatalgii, urini intermitent hiperchrome, hepatomegalie, eventual splenomegalie, subicter persistent sau intermitent. Persistența acestor fenomene pe o durată de 1—2 ani după episodul acut crește suspiciunea de cronicizare, pentru că în această perioadă dispar de obicei manifestările asemănătoare ale unei hepatite persistente (transaminaze prelungit crescute), sau ale sindromului posthepatitic (testele de laborator normale).

Testele nespecifice de laborator decelează transaminaze moderat crescute, teste de inflamație mezenchimatooasă pozitive (hipergamaglobulinemie, sulfat de zinc, Takata-Ara), hipoalbuminemie, hiperbilirubinemie de obicei moderată, urobilinogen urinar crescut, retenție de BSP crescută.

În 20—40% din cazuri este prezent AgHBs și — destul de frecvent — și AgHBe. În ciroze proporția aceasta este apreciabil mai mică.

O serie de alte teste imunologice, nespecifice virusologic, ne pot indica diverse anomalii ale imunității care sprijină diagnosticul de hepatită cronică în evoluție și justifică instaurarea unei terapii antiinflamatorii și imunodeprimante. De obicei se investighează scăderea complementului seric, prezența autoanticorpilor nespecfici de organ și de specie (antimitocondrii, antinucleari, anticitoplasmatici, antifibră musculară netedă, antialbuminici), creșterea IgG, IgM, IgA serice policlonale, prezența factorului reumatoid (testul cu latex), a celulelor LE, a crioglobulinelor și pozitivarea testului Coombs. Recent au apărut teste de evidențiere a autoanticorpilor specifici față de antigene superficiale de celulă hepatică.

Scintigrafia hepatică poate evidenția hepatomegalie cu captare neomogenă și captare splenică crescută.

Laparoscopia poate depista modificări ale aspectului macroscopic al ficatului și permite puncția biopsică țintită.

Puncția biopsie hepatică este singura explorare care permite, cu un grad mare de certitudine, stabilirea tipului anatomoclinic și deci a prognosticului și terapiei indicate. Leziunile histologice permit diferențierea a două tipuri principale de hepatită cronică, între care există însă numeroase forme de trecere sau de combinare cu steatoza, colestaza, colangita etc.

Hepatita cronică persistentă, forma cea mai frecventă, se caracterizează histologic prin infiltrate inflamatorii localizate la spațiul port, iar necroza și fibroza sînt absente sau foarte reduse. Simptomatologia este atenuată, acutizările rare. Alterările testelor biochimice și imunologice sînt puține și mici. Evoluția spontană se

face spre vindecare în decurs de 2—3 ani. Rareori se transformă în tipul agresiv.

Hepatita cronică agresivă este caracterizată prin infiltrate inflamatorii portale și intralobulare, necroză parculară periferică a hepatocitelor („piecemeal necrosis”), apariția de septuri fibroase intralobulare, perturbarea arhitectonicii lobulare, dar de obicei fără regenerare nodulară. Bolnavul are manifestări hepatice și extrahepatice mai accentuate, acutizări frecvente și teste biochimice și imunologice multiplu alterate. Boala evoluează spre insuficiență hepatică severă sau spre ciroză, cu o rapiditate variabilă, de obicei în mai mulți ani. Există însă și forme care se stabilizează ca evoluție, sau chiar regresează, mai ales sub acțiunea unei terapii corecte.

Instalarea celor 2 forme de hepatită cronică după infecția virală acută și evoluția lor ulterioară pot lua aspecte variate (fig. 9.3.).

Terapia de fond constă în respectarea normelor unei vieți igienice.

Repausul la pat este indicat în perioadele evolutive. În afara lor, se permite o activitate fizică proporțională cu toleranța la efort. Prelungirea excesivă a repausului este inutilă și chiar dezavantajoasă.

Dieta este completă, cu excluderea doar a alcoolului. Ea va fi adaptată la gusturile și toleranța individuală (uneori există biliopatii sau afectări gastroduodenale și pancreatice asociate). Dieta excesiv de riguroasă este inutilă și poate fi nocivă.

Se suprimă toxicele profesionale și medicația potențial hepatotoxică.

Medicamentele „hepatoprotectoare” nu influențează notabil boala. Vitaminole sînt inutile, dacă aportul lor alimentar este normal.

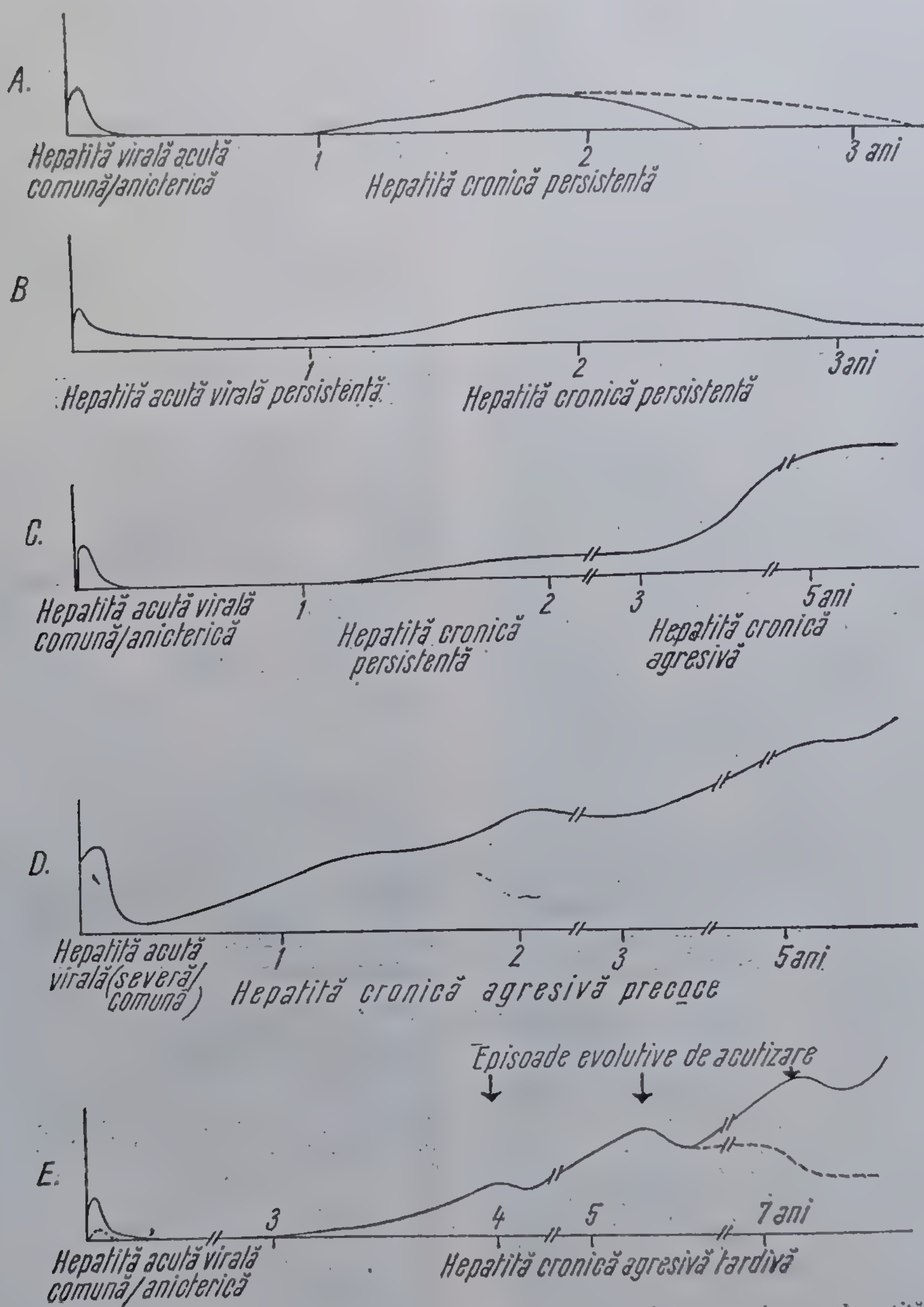


Fig. 9.3. — Principalele modalități de instalare a hepatitelor cronice posthepatită acută virală.

A. Hepatită acută urmată de hepatită cronică persistentă (relativ rar).
 B. Hepatită acută persistentă cu evoluție spre hepatită cronică persistentă (relativ frecvent).

- C. Hepatită acută urmată de hepatită cronică persistentă cu evoluție spre hepatită cronică agresivă (rar).
- D. Hepatită acută continuată direct cu hepatită cronică agresivă precoce (extrem de rar).
- E. Hepatită acută urmată la distanță de hepatită cronică agresivă cu evoluție spre insuficiență hepatică severă, ciroză, uneori spre malignizare, spre stabilizare sau regres spontan (rar).

În hepatitele cronice agresive, mai ales în cele cu componentă imunologică manifestă, este indicată terapia imunodeprimantă timp de 1—3 ani, cu controale repetate clinice, biologice și histologice. Terapia se face cu prednison în doze scăzînde, ajungînd la o doză de întreținere de 15—20 mg/24 ore. Mai avantajoasă este administrarea prednisonului la fiecare 48 de ore, în priză unică la ora 9. Adaosul de azatioprin (*Imuran*) 50—100 mg/24 ore permite folosirea unor doze mai mici de prednison, adăugînd doar riscuri foarte mici de inhibiție medulară.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- * * * — Active chronic hepatitis, 1974, 2, 518.
- Buligescu I. — Hepatitele cronice, Ed. medicală, București, 1976.
- Căruntu V. și colab. — Experimentarea unor hepatotrope în hepatopatii cronice active cu și fără AgHB — Studiu comparativ pe 140 cazuri, Al III-lea Congres național de patologie infecțioasă, Cluj-Napoca, 29. IX. 1977.
- Franken F., Wiechers B. — Ergometrische Untersuchungen zur Körperliche Belastbarkeit chronisch Leberkranker, *Dtsch. med. Wschr.*, 1973, 98, 528.
- * * * — Immunosuppressive therapy in active chronic hepatitis, *Brit. med. J.*, 1973, 4, 44.
- Hecht Y., Nusinovic V. — Hépatite chronique, *Sem. hôp. Paris*, 1974, 24, 239.
- Knick B., Ottenjann R., Gruner J., Kanzler G. — Diätbehandlung bei Leberkrankheiten. Chronische Erkrankungen, *Dtsch. med. Wschr.*, 1971, 96, 298.
- Nicolaescu T. — Falsele hepatite cronice, *Viața med. (Buc.)*, 1976, 23, 323.
- Paumgarten G. — Indikation und Durchführung der immunsuppressiven Therapie bei chronischer Hepatitis, *Schweiz. med. Wschr.*, 1973, 103, 158.
- Runcan V., Oproiu Al., State I., Vlădăreanu S. — Tratamentul prelungit cu prednison și azatioprin în hepatite cronice cu perturbări imunologice, *Med. int. (Buc.)*, 1976, 27, 273.
- Sidi S., Michel H., Petters R. L., Redeker A. G. — L'hépatite chronique persistente (Étude anatomo-clinique de 100 malades), *Arch. franç. Mal. App. Dig.*, 1974, 83, 285.
- Thaler H. — Kritische Betrachtung der Grundlagen unserer Lebertherapie, *Dtsch. med. Wschr.*, 1970, 95, 526.
- Summerskill W. H. J. — Boala cronică activă a ficatului. Concepție actuală, *Gastroenterology*, 1974, 66, 450.
- Thaler H. — L'hépatite chronique, *Med. Prisma*, 1973, 3.
- Tolentino P. — Chronische Virushepatitis in Kindesalter. Ein Beitrag mit 25 Fällen, davon 5 Geschwisterpaaren, *Infection*, 1973, 1, 200.
- Trepo C., Brette R. — Intervention des processus immunologiques dans les hépatites chroniques actives et autres hépatopathies idiopathiques inflammatoires, *Méd. Hyg.*, 1975, 33, 1 285.
- Van Waes L. și colab. — Chronic liver disease and hepatitis — B antigen: a prospective study, *Brit. med. J.*, 1974, 3, 444.
- Voiculescu M. — Patogenia hepatitei virale de tip B în lumina achizițiilor recente, *Viața med. (Buc.)*, 1975, 22, 97.
- Voiculescu M. — Factori genetici în hepatopatii acute și cronice, *Viața med. (Buc.)*, 1977, 24, 194.

Voiculescu M. — Stările consecutive hepatitei virale și explorarea lor, *Viața med.* (Buc.), 1977, 24, 146.

9.3. HEPATITELE NEONATALE

Hepatitele neonatale, denumite și hepatite cu celule gigante, sînt boli rare. Ele au o etiologie variată, preponderent virală, dar și bacteriană (mai ales bacili gramnegativi enterali și *Listeria monocytogenes*), toxoplasmoză, sifilitică. Cele mai multe hepatite neonatale au însă o etiologie necunoscută. Caracteristic lor este prezența celulelor gigante, aspectul clinic puțin variat, tendința mare la moarte prin insuficiență hepatică, sau la cronicizare și evoluție spre ciroză postnecrotică. Diagnosticul etiologic este dificil, iar terapia puțin eficientă. Există factori genetici predispozanți, constatîndu-se uneori mai multe cazuri în aceeași familie.

Diagnosticul de boală se pune pe criterii clinice și pe teste nespecifice de laborator. În primele zile de la naștere, sau în cursul primelor 2 săptămîni, după o perioadă de aparentă sănătate, apare un icter de intensitate oscilantă care continuă uneori săptămîni și luni și care sugerează o atrezie biliară, boală care poate avea și ea o etiologie virală (virusul hepatitei acute tip B, virusul rubeolic, citomegalic). Deseori există hepatosplenomegalie, scaunele se decolorează și starea generală se alterează progresiv, ducînd la moarte. Mai rar, copilul se poate vindeca spontan. Uneori, în infecțiile neonatale cu *Herpesvirus hominis* evoluția este aceea

a unei septicemii fulgerătoare, imposibil de diferențiat clinic de infecțiile bacteriene grave ale nou-născutului cu punct de plecare ombilical, pulmonar, otic, gastrointestinal, sau favorizate de exsanguinotransfuzii. Cîteodată moartea survine înainte de apariția icterului.

Testele nespecifice de laborator permit de obicei diferențierea de icterele hemolitice și obstructive, indicînd patogeneza hepatocelulară: transaminazele sînt mult crescute (deseori sînt mai mult de 20 de ori mai mari decît valorile normale), hiperbilirubinemie este preponderent conjugată, concentrația de protrombină este mult scăzută. Uneori, în toxoplasmoza congenitală de exemplu, există și semne de hemoliză asociată. Alfafetoproteinele sînt aproape constant prezente în hepatitele neonatale, în timp ce ele lipsesc în atreziile biliare.

Puncția biopsie hepatică evidențiază de obicei un mod comun de reacție a nou-născutului la etiologii variate: prezența de celule gigante care traduc o capacitate mare de regenerare. Aceste celule pot avea 30—40 de nuclei într-o masă citoplasmatică. Ele sînt absente în infecția herpetică, enterovirală și adenovirală. Hepatocitele sînt aglomerate uneori în acini care simulează o proliferare de canaliculi biliari. Mai există focare de necroză și de eritropoieză, fibroză periportală, colestază, hemosideroză.

În citomegalie, rubeolă, adenoviroze se pot găsi incluzii intracelulare în ficat, iar în citomegalie se pot găsi — în celulele epiteliale din sedimentul urinar — incluzii citoplasmatic

caracteristice (aspect de „ochi de bufniță”).

Etiologia poate fi precizată într-un procent mic de cazuri, uneori doar foarte tardiv, prin investigații bacteriologice, parazitologice, virusologice, serologice.

Explorările bacteriologice sînt obligatorii și trebuie făcute urgent: hemoculturi, uroculturi, frotiuri și culturi din plaga ombilicală, secrețiile otice etc. De diagnosticul etiologic corect și foarte rapid depind puținele șanse de vindecare a infecțiilor bacteriene sistemice neonatale. Icterul brusc apărut la un copil cu o stare generală încă bună nu trebuie să elimine posibilitatea unei septicemii care ulterior poate evolua fulgerător.

În sifilisul congenital se pot găsi numeroase treponeme în ficat.

În suspiciunea de toxoplasmoză congenitală (icter care apare la cîteva ore după naștere și hepatomegalie, la un copil care prezintă și hidrocefalie sau microcefalie, calcificări intracerebrale, encefalomielită, corioretinită) se va căuta parazitul în țesutul hepatic și în sînge.

Investigațiile virusologice se vor face în direcția herpesului simplex, rubeolei, citomegaliei, adenovirusurilor, virusurilor Coxsackie B, prin tentative de cultivare din ficat și alte organe, sînge, urină, materii fecale. Se cercetează virusul hepatitei tip B în ser, prin teste imunologice. Dacă boala evoluează mai prelungit, se practică și examene serologice seriante. Prezența de IgM denotă o infecție intrauterină.

Terapia va fi pe cît posibil orientată de certitudinea sau suspiciunea unei anumite etiologii. Infecțiile bac-

teriene necesită un tratament cu antibiotice bactericide active pe bacili gramnegativi aerobi, preferabil aminoglicozide sau cefalosporine. În toate cazurile se asigură aportul nutritiv și hidric necesar și se face un tratament de echilibrare a diferitelor dezechilibre constatate. Rezultatele sînt submediocre.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- * * * — Cytomegalovirus again, *Brit. med. J.*, 1974, 3, 593.
- Goetz O., Butenandt O. — Leberekrankungen im Kindesalter, *Materia medica Nordmark*, 1968, 20, 353.
- * * * — Hepatitis and herpesvirus, *Brit. med. J.*, 1974, 3, 484.
- Rooney J. C. și colab. — Jaundice associated with bacterial infection in the newborn, *Ann. J. Dis. Child.*, 1971, 122, 39.
- Seeliger H. P. R., Emmerling G. — Epidemiologie, Klinik und Therapie der Listeriose, *Med. Klin.*, 1970, 65, 279.
- Zeltzer P. M., Neerhout R. C., Fonkalsrud E. W., Stiehm E. R. — Differentiation between neonatal hepatitis and biliary atresia by measuring serum-alpha-fetoprotein, *Lancet*, 1974, 1, 374.

9.4. GRANULOMATOZELE INFECȚIOASE HEPATICE

În unele infecții, dar și în unele boli neinfecțioase (hepatite medicamentoase, berilioză), sau de etiologie obscură (sarcoidoză, ciroză biliară primitivă, boală Hodgkin, leucemie limfocitară, boală Crohn, vasculită granulomatoasă), în ficat se găsesc granuloame formate din foliuli de celule epitelioide și monocite, înconjurate de o coroană de limfocite și avînd uneori la centru o necroză, cîteodată cazeoasă și — eventual — celule gigante multinucleate.

Infecțiile care produc granulomatoză hepatică sînt fie sistemice (tuberculoza hematogenă, bruceloza, lepra, tularemia, listerioza, febra Q, toxoplasmoza, morva, hepatita virală, histoplasmoza, sifilisul, citomegalia, micozele), fie parazitoze hepatice sau cu coafectare hepatică (schistosomiaza, ascaridiaza, *larva migrans visceralis*). Granulomatozele hepatice infecțioase nu au de obicei o simptomatologie hepatică proprie. Depistarea lor se face prin puncția-biopsie hepatică, investigație obligatorie în toate cazurile care ridică suspiciuni pe baza unor criterii indirecte.

Tuberculoza hematogenă atipică (subacută, fără localizări decelabile prin alte mijloace) este, din punct de vedere practic, boala cea mai importantă care trebuie diagnosticată biptic.

Diagnosticul clinic se bazează doar în foarte mică măsură pe manifestările care țin de ficat și care sînt necharacteristice: ușoară hepatomegalie nedureroasă, uneori cu consistență crescută a ficatului, foarte rareori subicter, teste de citoliză și insuficiență hepatică normale. Fosfatazele alcaline, gamaglobulinele și retenția de BSP pot fi crescute.

Suspiciunea de granulomatoză hepatică este generată de obicei de contextul clinic general, care este sugestiv dacă cuprinde la un bolnav cu diagnostic necunoscut unele din manifestările: febră prelungită, adenopatii periferice sau centrale, splenomegalie.

Confirmarea granulomatozei se face prin examenul histologic, care însă, de cele mai multe ori, nu sugerează direct etiologia. Aspectul microscopic este rareori caracteristic pentru o anumită etiologie: tuberculoză, schistosomiază, lepră, boală Hodgkin, ciroză. Etiologia poate fi

stabilită prin mijloace complexe în cca 85% din cazuri.

Pe secțiuni din fragmentul hepatic se fac colorații speciale, cu ajutorul cărora se pot evidenția bacili tuberculoși (în cca 10% din granulomatozele tuberculoase) sau fragmente miceliene (în micozele sistemice).

Din fragmentul de țesut hepatic se fac și culturi pe medii uzuale, precum și pe mediile Löwenstein și Sabouraud.

În plus se fac investigații bacteriologice, parazitologice și serologice în direcția infecțiilor care pot produce granulomatoze hepatice.

Terapia vizează infecția sistemică sau parazitoza hepatică respectivă, a cărei mărturie, doar, este granulomatoza descoperită. În formele cu icter care nu cedează în câteva săptămîni, prednisonul 1—2 mg/kilocorp/24 ore pe timp de 2—3 luni sau mai prelungit, eventual o dată la 2 zile, cu doze scăzute treptat, poate avea efect favorabil. Fenobarbitalul sau colestiramina pot și ele să scadă icterul.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- * * * — Granulomas of the liver, *Lancet*, 1975, 2, 1 079.
- Martinez-Vazquez J. M. și colab. — Hépatite granulomateuse dans la toxoplasmose acquise de l'adult, *Sem. Hôp. Paris*, 1975, 51, 963.
- Merillon H., Benhamou J. P., Fauvert R. — Les granulomatoses hépatiques, *Rev. Prat.*, 1968, 18, 2 311.
- Reler L. B. — Granulomatous hepatitis associated with acute cytomegalovirus infection, *Lancet*, 1973, 1, 20.

9.5. PERIHEPATITA GONOCOCICĂ

Denumită și sindromul Fitz-Hugh-Curtis, boala este o complicație rară a infecției gonococice genitale la fe-

mei produsă prin extinderea ei la peritonou, cu precădere la cel perihopatic. Uneori, perihopatia poate fi produsă și de alte bacterii (bacili gramnegativi enterali), hematogen sau prin extindere de la infecțiile biliare.

Diagnosticul clinic se bazează pe apariția, după o inflamație pelviană, a unor dureri abdominale difuze, localizate preponderent în hipocondrul drept, uneori cu iradieri în umărul drept, eventual cu discretă apărare musculară și subicter. Bolnava este febrilă în primele zile, dar starea generală este bună. Diagnosticul diferențial cu colecistita, hepatita, pleurezia și pielonefrita este dificil. Uneori se percep frecături peritoneale în dreptul ficatului, iar hipocondrul drept este dureros la percuție, la apăsare sau la relaxare bruscă.

Etiologia poate fi precizată — doar în cca 50% din cazuri — prin găsirea gonococilor în produsul recoltat endocervical, mai rar pe frotiuri colorate Gram, mai frecvent prin colorație imunofluorescentă sau culturi pe mediul Thayer-Martin. Creșterea de cel puțin 4 ori a titrului anticorpilor antigonococici (R.F.C., anticorpii fluorescenți) poate sprijini diagnosticul etiologic, dar aceste tehnici nu sînt de uz curent.

Terapia se face cu penicilină G, preferabil intravenos, 10 000 000 U.I./24 ore pînă la ameliorare, apoi ampicilină 2 g/24 ore, pînă la un total de 7 zile. La persoanele hipersensibilizate la penicilină se administrează tetraciclina oral 1,5 g o dată, apoi 0,5 g la 6 ore timp de 7 zile. Boala se poate vindeca și spontan în cca 2 săptămîni, dar cu formare de aderențe.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Amman R., Zehender O., Jenny S., Bass G. — Die Perihepatitis acuta gonorrhoeica (Fitz-Hugh-Curtis Syndrom), *Dtsch. med. Wschr.*, 1971, 96, 1 515.
Viekers F. N., Maloney P. J. — Gonococcal perihepatitis. Report of three cases with comments on diagnose and treatment, *Arch. intern. Med.*, 1964, 114, 120.

9.6. INFECȚIILE BILIARE

Infecțiile biliare sînt aproape întotdeauna asociate cu un grad oarecare de obstrucție a căilor biliare, fapt care are repercusiuni considerabile în alegerea terapiei optime. Colaborarea strînsă între internist, chirurg și microbiolog are o importanță deosebită în stabilirea diagnosticului și a terapiei.

Infecția se produce uneori pe cale *descendentă*, bacteriile ajungînd în căile biliare pe cale hematogenă, prin circulația portală sau cea sistemică. Mai frecvent, calea este *ascendentă*, din duoden sau alte segmente ale tubului digestiv, mecanism întîlnit mai ales în cursul anastomozelor biliodigestive.

Există cîteva riscuri principale în aceste infecții. Un prim risc este acela de perforație a colecistului infectat, cu producerea de peritonită consecutivă. Al doilea risc este acela de bacteriemie, cu șoc endotoxemic sau septicemie consecutivă, care pot apărea înainte sau după intervenția chirurgicală. Bacteriemia tranzitorie, obișnuită în colangitele obstructive, este favorizată de creșterea presiunii prin obstrucția căilor biliare intrahepatice, fapt care determină tendința de trecere a bacteriilor spre sinusoidale hepatice. Infecția biliară

se poate produce și prin injectarea substanțelor de contrast radiologic în cursul colangiografiei transhepatice, precum și în cursul celei efectuate intraoperator sau postoperator prin injectarea lor în tubul de drenaj în T. Al treilea risc este acela de supurație a plăgii operatorii, risc care poate fi diminuat printr-o antibioticoprofilaxie judicioasă. În sfârșit, un alt risc este acela de abcedare intrahepatică, cu apariția de abcese unice sau multiple.

Etiologia infecțiilor biliare este în primul rând bacteriană, dar rareori poate fi și parazitară (lambliază, amibiază, strongiloidiază). Bacteriile care produc cel mai frecvent astfel de infecții sunt bacilii enterali gramnegativi aerobi, izolați sau în asociere: *E. coli*, *Klebsiella-Enterobacter* sp., *Proteus* sp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* sp. și alții. Un agent patogen întâlnit relativ frecvent este *Streptococcus faecalis* (enterococ) și unii streptococi anaerobi. *Staphylococcus* sp. sunt mai rar întâlniți, din cauza condițiilor nefavorabile de creștere create de prezența bilei.

Bacilii anaerobi gramnegativi (*Bacteroides* sp.) sau grampozitivi (*Clostridium welchii*) sunt și ei implicați uneori, mai ales în abcesele hepatice.

Diagnosticul de boală se face pe criterii clinice, pe unele manifestări comune aproape tuturor tipurilor de infecții biliare, intra- sau extrahepatice: dureri în regiunea hepatocolică, febră, frisoane, hepatomegalie, icter de intensitate variată, semne nespecifice de laborator de infecție bacteriană (leucocitoză, VSH crescută). În multe cazuri, aceste manifestări — și altele — sunt grupate suficient de caracteristic pentru a permite un diagnostic precis de boală. Alteori, trebuie făcute investigații su-

plimentare paraclinice (examene radiologice; scintigrafie hepatică).

Diagnosticul etiologic este însă mai greu de făcut.

Tubajul duodenal aduce uneori informații prețioase, dar alteori furnizează date nesemnificative care pot pune diagnosticul pe o pistă eronată.

Examenul microscopic al preparatului umed din sedimentul lichidului duodenal poate evidenția prezența de leucocite numeroase, argument în favoarea unei infecții a căilor biliare. Tot prin acest examen se pot evidenția ușor lambliei și larve de *Strongyloides stercoralis*.

Examenul bacteriologic al lichidului obținut prin tubaj duodenal prezintă dificultăți din cauza faptului că bacteriile prezente sunt deseori cele orofaringiene înghițite sau cele din flora normală duodenală. Această floră este de obicei neevidențibilă pe culturi (bacteriile sunt ucise de aciditatea gastrică sau sunt anaerobe și au cerințe culturale speciale). Scăderea acestui factor de eroare poate fi realizabilă printr-un examen microscopic prealabil al lichidului gastric și prin efectuarea unei spălături gastrice și duodenale cu soluție cloruro-sodică izotonică, înainte de a se introduce sulfatul de magneziu pentru stimularea secreției biliare. Un alt mijloc de a deosebi flora de infecție de cea normală este aprecierea cantitativă. În general, în infecțiile biliare, numărul bacteriilor depășește 10^5 /ml de lichid, fapt care poate fi evidențiat prin culturi cantitative sau apreciat prin examinarea unui frotiu din bila nesedimentată, colorat Gram (vezi și „Infecții urinare”). Prezența a mai mult de 10 bacterii pe un câmp atestă, de cele mai multe ori, existența unei infecții reale.

Biliculturile necantitative pot fi deseori pozitive cu un număr mic de bacterii, fără ca aceasta să aibă vreo semnificație patologică. Culturile din bila recoltată prin tubul de drenaj în T au o valoare mai mare. Ele sînt semnificativ pozitive la cca 80% din bolnavii operați, bacteriile izolate astfel fiind de obicei cele implicate în eventualele complicații — septicemia și infectarea plăgilor. Bineînțeles că negativitatea culturilor din bila recoltată prin tubaj duodenal nu exclude infecția biliară, dată fiind prezența frecventă a obstrucției.

Hemocultura pe medii aerobe și anaerobe este extrem de utilă în depistarea bacteriemiilor și pentru orientarea terapiei. Este bine să se recolteze 2—3 hemoculturi la orice bolnav cu suspiciunea de infecție biliară.

Terapia medicală în infecțiile biliare are rol curativ și profilactic, de evitare a septicemiilor, a șocului infecțios, a supurațiilor postoperatorii.

Alegerea antibioticelor trebuie făcută, pe cît posibil, în funcție de sensibilitatea la antibiotice a bacteriilor etiologice. Cînd dispunem de hemoculturi sau biliculturi semnificativ pozitive, antibiograma este un ghid prețios, dar nu absolut, deoarece trebuie să luăm în considerație frecvența posibilitate de infecție mixtă — uneori aerobă-anaerobă — des neevidențiată de biliculturi. Însă, în cele mai multe cazuri, nu dispunem de o etiologie certă, așa încît terapia va fi dirijată rațional spre cauzele mai frecvente: coliformi, enterococi, anaerobi. Deoarece nu există un antibiotic ideal în acest sens, în cazurile grave se utilizează asocieri de 2 antibiotice.

Un alt criteriu clasic de alegere a antibioticelor este capacitatea aces-

tora de a se concentra în bilă. Din acest punct de vedere se disting 2 clase mari de antibiotice: una în care intră drogurile care se concentrează mult (uneori de zeci sau sute de ori) și sub formă activă în bilă — față de concentrațiile ce pot fi obținute în sînge — (tabelul 9.V.) și alta în care intră substanțele care produc în bilă concentrații mai mici — sau cel mult egale — cu cele din sînge (tabelul 9. VI.) Se știe însă că atingerea de concentrații mari în bilă este foarte mult limitată sau chiar anulată de prezența diferitelor grade de obstrucție. Ca atare, se va opta preferențial spre antibioticele din prima grupă în infecțiile biliare fără obstrucție sau în cele cu obstrucție moderată, evidențiată prin prezența bilei în duoden sau pe tubul de drenaj și printr-un icter slab. În celelalte cazuri se pot obține unele rezultate — și acestea doar parțiale (de prevenire a septicemiei și a supurațiilor postoperatorii) — numai prin administrarea de antibiotice, preferabil bactericide, care produc concentrații sistemice suficiente. Aici intră în discuție antibioticele din ambele grupe și mai ales aminoglicozidele, deseori singurele la care sînt sensibile unele tulpini de bacili gramnegativi (*Pseudomonas* sp., *Proteus* sp., *Klebsiella-Enterobacter*, *Serratia* sp.). Determinarea prin metode simple, orientative, a concentrațiilor ce pot fi obținute în bila recoltată prin tubul de drenaj poate fi utilă în conducerea mai precisă a terapiei.

Un alt criteriu de selectare a antibioticelor în infecțiile biliare este toxicitatea lor hepatică, acțiune cu atît mai accentuată (mai ales în prezența unui icter intens), cu cît există des leziuni hepatocelulare asociate, traduse pînă la un punct și de creșterea

Tabelul 9.V.

Antibiotice care realizează concentrații sistemice mari și se concentrează mult în bilă în lipsa obstrucției (de elecție în infecțiile biliare fără sau cu obstrucție minimă)

Grupa	Antibiotice	Concentrație $\frac{\text{bilă}}{\text{singe}}$	Toxicitate hepatică	Indicații	Observații
Peniciline	Ampicilină	1—100 (1 000)	—	Toate infecțiile biliare, ca primă încercare, mai ales atunci când în bilă se evidențiază bacterii grampozitive	Inactivă pe majoritatea tulpinilor de <i>Pseudomonas</i> , <i>Klebsiella</i> - <i>Enterobacter</i> și <i>Proteus</i>
	Penicilină G	1—5 (20)	—	Rar indicată, în lipsa ampicilinei	Penicilina V se concentrează puțin în bilă
	Oxacilină, cloxacilină	1—5	—	Foarte rar indicate, exclusiv în infecții stafilococice	Meticilina realizează concentrații biliare mai slabe
Macrolide și „false macrolide“	Eritromicină	5—50 (100)	— (++)	Infecții biliare cu bacterii grampozitive	Concentrații biliare persistente. Posibilă hepatotoxicitate, mai ales pentru propionileritromicină și în lezare hepatică asociată
	Novobiocină	1—50 (100)	+	Indicații de excepție	Numeroase efecte adverse; poate produce icter; mult inactivată în ficat
Ansamicine	Rifampicină	10—100 (1 000)	+ (+++)	Toate infecțiile biliare neobstructive, dar în urma ampicilinei	Dezvoltă rapid rezistență. Posibilă hepatotoxicitate, mai ales în lezare hepatică asociată. Concentrații sistemice de obicei slab eficiente
Lincosanide	Lincomicină Clindamicină	5—40	—	Infecții cu bacterii anaerobe grampozitive și gramnegative	
Tetraciclone	Tetraciclina, rolitetraciclina (<i>Solvocilin</i>)	10—20	— (+++)	Toate infecțiile biliare	De evitat la gravide și copii; Rolitetraciclina în doze mari este hepatotoxică

Tabelul 9.VI.

Antibiotice care realizează concentrații sistemice mari, dar nu se concentrează în bilă (de utilizat în infecții biliare cu obstrucție importantă)

Grupa	Antibiotice	Concentrație $\frac{\text{bilă}}{\text{sero}}$	Toxicitate hepatică	Indicații	Observații
Aminoglicozide	Gentamicină Tobramicină Sisomicină	<1—1	—	Toate infecțiile biliare cu obstrucție, mai ales când în bilă se evidențiază bacili gram-negativi	Cele mai active antibiotice pe bacili gram-negativi; inactive pe anaerobi și enterococi
	Kanamicină	<1—1	—	Idem. Indică în lipsa gentamicinei	Activitate cu spectru asemănător cu cel al gentamicinei, dar mai redusă. Streptomicina este și mai puțin activă
Cefalosporine	Cefalotină, cefaloridină, cefazolină	<1	—	Toate infecțiile biliare cu obstrucție	Activitate mai redusă decât a gentamicinei
Sulfamide + trimetoprim	Cotrimoxazol (Septrin, Biseptol)	<1—1	— (+)	Toate infecțiile biliare cu obstrucție	Posibilă hepatotoxicitate, mai ales la nou-născuți și în lezare hepatică asociată. Activitate mai redusă decât a aminoglicozidelor
Cloramfenicol	Cloramfenicol, hemisuccinat de cloramfenicol	<1	— (+)	Indicații foarte rare: sensibilizări sau lipsa altor antibiotice	Foarte mult inactivat în ficat; poate fi hepatotoxic în administrări prelungite
Polipeptidice	Colistină, polymixină B (parenteral)	<1—1	—	Infecții produse de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	

transaminazelor serice. Afectarea funcției hepatice poate determina și scăderea concentrației de antibiotic realizată în bilă.

Calea de administrare obișnuită în cazul infecțiilor ușoare și medii, neînsoțite de vărsături, este cea orală pentru medicamentele resorbabile digestiv. Aminoglicozidele se administrează parenteral (gentamicina preferabil intravenos, în infecțiile cu bacterii puțin sensibile). Perfuziile de antibiotice în vena ombilicală — care poate fi deseori repermeabilizată — par a prezenta unele avantaje, realizând concentrații mari intrahepatice. Numărul administrărilor pe 24 ore este de 4 sau chiar numai de 2, cu rezultate similare.

Terapia chirurgicală este singura care — prin îndepărtarea obstacolului — poate da rezultate maxime. În unele cazuri (colecistitele acute, perforațiile de colecist, supurațiile hepatice bacteriene), intervenția chirurgicală de urgență este metoda de elecție. Antibioticele au aici rol auxiliar, de scădere a incidenței și gravității complicațiilor.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Locher J. T. H. — Indikationen und Grenzen des szintigraphischen Leberdiagnostik, *Schweiz. med. Wschr.*, 1973, 103, 166.
- Lorber B., Swenson R. M. — The bacteriology of intra-abdominal infections, *Surg. clin. N. Amer.*, 1975, 55, 1 349.
- Keighley M. R. B. și colab. — Antibiotic treatment of biliary sepsis, *Surg. clin. N. Amer.*, 1975, 55, 1 379.
- Neuman M. — Passage biliaire des antibiotiques, *Méd. chir. dig.*, 1975, 4, Suppl. 1, 55.
- Sott A. J., Khan G. A. — Origin of bacteria in bile duct, *Lancet*, 1967, 2, 790.
- Voegeli E. — Die heutigen Grenzen der Cholangiographie, *Schweiz. med. Wschr.*, 1973, 103, 154.

9.6.1. COLECISTITA ACUTĂ

Colecistita acută este aproape întotdeauna urmarea unei litiaze, cu angajare de calcul în canalul cistic sau pe coledoc. Mai rar ea este urmarea unei oddite sau a unei malformații biliare.

Diagnosticul clinic se bazează pe antecedente dispeptice de tip biliar și pe apariția bruscă de dureri accentuate în hipocondrul drept, uneori însoțite de palparea colecistului sau apărare abdominală. Durerea este iradiată uneori caracteristic în regiunea scapulară sau a umărului drept, iar alteori este epigastrică. Se adaugă grețuri, vărsături, febră și subicter. Icterul accentuat pledează pentru litiază coledociană.

Diferențierea de pielonefrită sau litiază renală nu este totdeauna ușor de făcut fără o pielografie de urgență. Colangiografia intravenoasă poate da rezultate fals pozitive. Confuzia se mai poate face cu alte boli de ficat sau de pancreas, cu apendicita acută, cu pneumoniile.

Terapia comportă două alternative principale, fiecare cu avantajele și dezavantajele ei.

Terapia conservatoare, aplicabilă deseori în cazurile obișnuite, constă în repaus la pat, analgetice, spasmolitice, hidratare parenterală cu soluții saline izotonice și antibiotice parenteral, preferabil aminoglicozide asociate cu ampicilină. La 2—3 luni după vindecarea episodului acut se fac examene radiologice biliare și eventual colecistectomia. Metoda nu este negativ influențată de eventuala imprecizie a diagnosticului inițial, nu implică riscurile crescute ale unei intervenții de urgență la bolnavii deseori vîrstnici și/sau cu boli asociate. Riscul de perforație este mai mic de

1,5%. Asocierea unei pancreatite acute este de obicei o contraindicație pentru colecistectomia precoce. Intervenția tardivă este uneori mai dificilă tehnic, din cauza aderențelor create.

Terapia chirurgicală imediată este obligatorie în cazurile grave, mai ales în cele asociate cu angiolocolită. Cei mai mulți sînt partizanii intervenției de rutină în primele 2 (7) zile, cu asocierea unei colangiografii intraoperatorii. Această atitudine ar avea avantajul evitării riscului de perforație și (nu totdeauna) de angiolocolită, al unei operații relativ ușoare și al unei spitalizări totale mai scurte. Antibiototerapia se începe precoce și se continuă postoperator pînă la dispariția semnelor generale infecțioase și apoi cîteva zile ulterior. Infecțiile postoperatorii (supurația plăgii, abcesul subfrenic, șocul infecțios, peritonita biliară sau simpla prezență — uneori prelungită — a bacteriilor în bila drenată) sînt mai frecvente decît în intervențiile tardive.

Nu există diferențe apreciable în rezultatele finale obținute prin cele două atitudini terapeutice.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- * * * — Management of acute cholecystitis, Brit. med. J., 1973, 4, 607.
- * * * — Treatment of acute cholecystitis, Lancet, 1976, 1, 182.

9.6.2. ANGIOLCOLITA

Angiolocolita (colangita) este o infecție a căilor biliare extra- și intra-hepatice favorizată de obstrucții incomplete și care apare și evoluează acut sau subacut, deseori recidivant. Obstrucțiile favorizante sînt produse

mai des de litiaza biliară, de stricături ale căii biliare principale, mai rar de fistule sau anastomoze biliodigestive, de ampulomul vaterian sau de colangita sclerozantă primară, boală rară, însoțită de fibroză idiopatică a altor organe și mai ales de fibroză retroperitoneală. Din motive obscure, obstrucțiile neoplazice sînt rar însoțite de angiolocolită.

Diagnosticul este sugerat de apariția de febră, frisoane și dureri — variate ca intensitate — în hipocondrul drept. Icterul apare inconstant și este puțin intens. Ficatul este mărit de volum, dureros spontan și la palpare. Tubajul duodenal poate evidenția prezența de leucocite în cantitate mare și peste 10^5 bacterii/ml lichid, în cultură pură sau mixtă. În cazul fistulelor spontane sau chirurgicale, radiografia hepatică standard poate evidenția prezența de gaze în căile biliare.

Unele angiolocolite, mai ales cele postoperatorii sau asociate cu abces subfrenic, pancreatită sau peritonită, evoluează foarte sever, fiind însoțite și de insuficiență renală. Ele sînt denumite uneori cu termenii — ce pot da naștere la confuzii — de angiolocolită uremigenă sau sindrom hepatorenal, care constituie doar un diagnostic de boală, fiind absolut obligatorii investigațiile bacteriologice și ale factorilor favorizanți.

Terapia episodului acut constă în antibiotice, începînd cu ampicilină, tetraciclină sau rifampicină și asociînd (sau înlocuind), la nevoie, aminoglicozide sau cotrimoxazol. Se adaugă drenaj biliar medical și spasmolitice. După trecerea episodului acut se vor face explorări radiologice în vederea descoperirii obstrucției favorizante și a suprimării ei chirurgicale.

În angiocolitele uromigono se asociază tratamentul insuficienței renale acute.

9.7. ABCESUL HEPATIC BACTERIAN

Abcesul hepatic bacterian determină încă o mortalitate de 50—90% și de aceea diagnosticul precoce este de cea mai mare importanță. Supurația parenchimului, de multe ori în focare multiple, de mărimi variate, se produce pe căi diferite, a căror eventuală cunoaștere poate ajuta diagnosticul. Circa 50% dintre abcese sînt produse prin angiocolită ascendentă. Infecția se propagă pe cale portală de la supurații pelviene sau gastrointestinale: apendicită, diverticulită, rectocolită ulceroasă, boală Crohn, pancreatită, ulcer gastric perforat, infecții hemoroidale, supurații ginecologice. La nou-născut, infecția hepatică se poate produce pe cale ombilicală. Alteori, boala este determinată de infectarea secundară a unui chist hidatic hepatic rupt, a unui abces amibian sau carcinom, sau prin infectarea directă a ficatului prin traumatism sau de la un focar vecin. În multe cazuri nu poate fi stabilită patogenia infecției.

Etiologia este de obicei mixtă, cu predominanța coliformilor alături de *Proteus* sp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus* sp., *Streptococcus* sp. și diverse bacterii anaerobe. Într-un număr relativ mare de cazuri, puroiul apare steril la culturi în momentul intervenției chirurgicale sau la necropsie, efect explicabil în parte prin efectuarea culturilor uzuale doar în condiții aerobe.

Complicațiile constau în producerea de metastaze septice pulmonare,

corebrale, renale și perirenale, subfrenice, precum și în perforarea în organele și spațiile vecine.

Diagnosticul este dificil. El este sugerat de apariția — de obicei la o persoană care are cauzele favorizante amintite — a unui sindrom infecțios general sever (febră mare, oscilantă, uneori prelungită, frisoane, stare toxică), însoțit de hepatomegalie dureroasă localizată și — doar rareori — de subicter. Sugestive pot fi manifestările de vecinătate toracice (ascensiunea și imobilizarea hemidiafragmului drept, benzi atelectatice bazale, reacție pleurală, pericardită) sau abdominale (amprentă pe marea curbura a stomacului).

Explorarea radiologică a ficatului poate contribui la diagnostic: colangiografia i.v., angiografia arterei hepatice, splenoportografia sau chiar radiografia standard (evidențierea calcifierilor, uneori semilunare, care se pot întâlni în chistul hidatic).

Scintigrafia hepatică și tomografia axială computerizată pot fi decisive și, de aceea, vor fi practicate de urgență. Ele pot evidenția, cu rezultate false puține, abcesele cu un diametru mai mare de 2 cm.

Echografia ultrasonoră este foarte utilă, permițând și diferențierea de tumori.

Laboratorul furnizează de obicei date necaracteristice. Leucocitoza foarte mare poate fi sugestivă, dar este inconstantă. În direcția diagnosticului de chist hidatic se vor face intradermoreacția Casoni și reacții serologice (mai ales hemaglutinarea indirectă, pozitivă la cca 75% din cazuri), iar în direcția diagnosticului de amibiază, reacții serologice.

Hemocultura și examenul bacteriologic al lichidului duodenal pot une-

ori indica, cel puțin în parte, etiologia.

Însă, cu toate mijloacele actuale, diagnosticul este pus deseori doar la necropsie.

Terapia cazurilor suspectate de abces hepatic bacterian se va face precoce (imediat după prelevările bacteriologice) și intens cu antibiotice, preferabil cu o asociere între un aminoglicozid și o penicilină rezistentă la penicilinază (sau o cefalosporină). Asocierea de metronidazol sau lincomicină/clindamicină (sau de cloramfenicol, tetraciclină sau eritromicină) este justificată de frecventa participare la infecție a bacteriilor anaerobe. Tratamentul de probă cu metronidazol poate elimina, în caz de eșec, etiologia amibiană, dar trebuie luat în considerare și efectul său favorabil asupra bacteriilor anaerobe. Concomitent se face un tratament de corectare a dezechilibrelor funcționale asociate, continuând în acest timp investigațiile.

În abcesele diagnosticate prin metodele amintite, drenajul chirurgical completează obligatoriu terapia, rezultatele nefiind satisfăcătoare întotdeauna, din cauza unor abcese mai mici, ce pot rămâne necunoscute, chiar în urma puncțiilor hepatice exploratorii efectuate intraoperator. Antibioticoterapia trebuie continuată uneori săptămâni și luni.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Barbour R. G. L., Juniper K. — A clinical comparison of amoebic and pyogenic abscesses of the liver in sixty-six patients, *Amer. J. Med.*, 1972, 53, 323.
 Leuschner U. — Leberabszess, *Dtsch. med. Wschr.*, 1971, 96, 1 476.

Noseda G., Arma S. — Zur Diagnose und Therapie des Leberabszesses, *Schweiz. med. Wschr.*, 1972, 102, 1 703.

9.8. ABCESUL HEPATIC AMIBIAN

Amibiaza, cu cele două aspecte clinice principale — dizenteria și abcesul hepatic — este o boală tropicală și va fi suspectată deci cu precădere la persoanele originare din regiunile tropicale sau care au staționat tranzitoriu acolo. Doar 25% din abcesele hepatice amibiene sînt precedate de dizenterie manifestă. Localizarea hepatică poate apărea foarte tîrziu, pînă la 30 de ani de la infestarea intestinală.

Infecția amibiană asimptomatică este răspîdită pe tot globul în zonele temperate, unde 5—10% din populația sănătoasă poate fi purtătoare de chisturi de *Entamoeba histolytica* comensuală (trofozoitii nu sînt hematofagi). Rareori, abcesul amibian hepatic este întîlnit și la persoane din zonele temperate care nu au părăsit niciodată aceste regiuni geografice lipsite de dizenterie amibiană.

Abcesul amibian este solitar — rareori multiplu — și localizat în lobul hepatic drept.

Diagnosticul de boală se pune pe aceleași criterii clinice și radiologice ca la abcesul bacterian, cu deosebirea că evoluția este mai puțin zgomoasă și mai lent progresivă.

Suspiciunea etiologică se pune preoperator pe criteriile epidemiologice — atunci cînd ele există — și pe prezența eventuală a unui proces pleuropulmonar bazal drept, uneori abcedat sau hemoragic, care poate duce la confuzia cu neoplasmul pulmonar. Intraoperator, suspiciunea de etiologie amibiană este ridicată de aspec-

tul macroscopic al abcesului care are o zonă centrală cu un lichid gros de culoare roșie-brună (țesut necrotic lizat și nu puroi veritabil cu leucocite), nemirositor, mărginit de țesut hepatic anfractuos necrotic, fără un perete bine definit, cel puțin la începutul bolii. Abcesele vechi mai mari au un perete de țesut conjunctiv. Microscopic, în lichidul central se pot vedea fragmente de celule hepatice, iar în zonele necrotice periferice, celule hepatice degenerate, leucocite, homatii, țesut conjunctiv și rareori amibe.

Abcesele suprainfectate cu bacterii sînt greu de diferențiat de cele bacteriene, supurate primar.

Confirmarea diagnosticului se face rareori prin găsirea amibelor în puroi sau în țesutul parietal al abcesului (digerate cu tripsină) sau în lichidul pleureziei de însoțire. În materiile fecale solide pot fi găsite chisturi, iar în cele diareice trofozoiti (examinarea se face imediat după emisiune, în preparat umed, sau după conservarea în alcool polivinilic sau în amestec de mertiolat-iod-formol). Culturile, neintrate în practică, pot crește procentajul de evidențiere a *E. histolytica*. Principala metodă de precizare a etiologiei amibiene rămîne examenul serologic: testul imunofluorescent, imuno-electroforeza, difuziunea în gel, hemaglutinarea indirectă sau fixarea de complement, asociind preferabil două teste (vezi capitolul „Dizenteria amibiană”). Puncționarea abcesului, care pare să nu prezinte riscuri deosebite nici chiar în abcesul bacterian, constituie un alt mijloc de diagnostic (și de tratament). Puncția este contraindicată în abcesele mari care riscă să se spargă. Ea va fi practică, ca și intervenția chirurgicală, numai în cazurile care nu răspund la o terapie

antiamibiană de probă, de cîteva zile.

Terapia de elecție se face cu metronidazol, pentru adulți și copiii mai mari de 8 ani în doză de 1 250 mg/24 ore în mai multe prize, timp de 7—10 zile.

Rezultate foarte bune s-au obținut cu tinidazol (*Fasigyn*), pentru adulți în doză de 1,5—2 g/24 ore și pentru copii 50—60 mg/kilocorp/24 ore, doză unică p.o., pe timp de 3—5 (10) zile.

Se poate asocia eventual și clorochină, în doză de 600 mg clorochină bază, o dată, apoi 300 mg la 6 ore în primele 24 de ore și ulterior 300 mg/24 ore, pentru adulți, pe o perioadă totală de 2—4 săptămîni. La copiii de 4—6 ani, clorochina se administrează în doză de 300 mg bază/24 ore primele 2 zile, apoi 150 mg/24 ore, încă 12 zile.

În caz de eșec și în formele grave, se poate asocia dehidroemetină, la adulți 80 mg/24 ore, și la copii 1 mg/kilocorp/24 ore, în doză unică intramuscular, timp de 10 zile. În lipsa dehidroemetinei, care este mai puțin toxică, se poate utiliza emetină clorhidrică în doză de 60 mg/24 ore la adult, intramuscular/subcutanat, pe timp de 5—10 zile.

Sub tratament, starea generală începe să se amelioreze în 48 de ore, iar abcesul regresează treptat. Eșecul terapiei cu metronidazol este de obicei un argument împotriva etiologiei amibiene.

Cei care au și amibiază colică sau extraintestinală, cu excepția celor tratați cu metronidazol, vor primi și tetracilină 1 g/24 ore timp de 10 zile și diiodohidroxicinoleină (*Diodoquin*) pe timp de 21 de zile.

Puncționarea și eventual intervenția chirurgicală sînt rareori necesare și

anume doar în cazurile de eșec al terapiei conservatoare, precum și în cazurile suprainfectate bacterian.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Cachin M., Launois J. P. — Les abcès amibiens du foie en France. Dépistage et traitement, *Rev. Prat.*, 1974, 24, 203.
- Dancu I., Angelescu M. — Amibiază cu abcese hepatice multiple, *Viața med. (Buc.)*, 1974, 21, 507.
- Griffin F. M. Jr. — Failure of metronidazol to cure hepatic amoebic abscess, *New Engl. J. Med.*, 1973, 288, 1 397.
- Most H. — Treatment of common parasitic infections of man encountered in the United States (Second of two parts), *New Engl. J. Med.*, 1972, 287, 698.
- * * * — Serologically diagnosed cases of amoebiasis, *Brit. med. J.*, 1973, 4, 746.

9.9. CHISTUL HIDATIC HEPATIC

Chistul hidatic hepatic este produs de *Echinococcus granulosus* și doar rareori de *E. multilocularis* (chistul alveolar). El rămâne asimptomatic pînă cînd apar complicațiile: ruptură în căile biliare (icter obstructiv), în peritoneu (șoc anafilactic), în plămîn, în colon, precum și suprainfectarea sau compresia căilor biliare intrahepatice.

Diagnosticul clinic prezumtiv este posibil cînd lobul drept este mărit și se percepe o formațiune emisferică pe fața sa anterioară. În chistul alveolar uneori se percepe cu degetele un tril. Mai frecvent, suspiciunea clinică este pusă doar după ruperea și suprainfectarea chistului, pe baza fenomenelor de angiololită sau supurație hepatică. Ruperea chistului poate produce șoc anafilactic.

Confirmarea se poate face uneori prin depistarea radiologică a calcifierii peretelui chistic, prin amprente create pe mica curbura a stomacului, prin explorarea cu ajutorul pneumo- sau retropneumoperitoneului, splenoportografiei, scintigrafiei, echografiei.

Intradermoreacția Casoni și testele serologice (reacția de fixare a complementului și hemaglutinarea indirectă), preferabil cu antigene standardizate, pot fi negative dacă chistul nu a fisurat niciodată sau dacă este mort. Diagnosticul este precizat deseori intraoperator.

Terapia este numai chirurgicală cu asocierea sterilizării intraoperatorii a lichidului prin aplicare locală de formol 10%, iod 1% sau azotat de argint 0,5%. Mebendazolul pe cale orală a dat rezultate necontrolate suficient.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Cornet A. și colab. — Echinococcose alvéolaire du foie. Diagnostic immunologique. Echographie de repérage, *Sem. Hôp. Paris*, 1970, 46, 3 420.
- Heath D. D., Chevis R. A. F. — Mebendazole and hydatid cysts, *Lancet*, 1974, 2, 218.
- Realini S., Hofotetter J. R. — L'échinococcose alvéolaire. Critères de diagnostic, *Schweiz. med. Wschr.*, 1972, 102, 565.

9.10. ACTINOMICOZA HEPATICĂ

Actinomicoza hepatică este o localizare rară, de obicei secundară celor intestinale, a infecției produse de *Actinomyces israelii*, bacterie anaerobă de tranziție spre fungi, care se găsește în mod normal în cavitatea bucală. Boala pune probleme medico-chirurgicale prin evoluția asemănătoare cu o supurație hepatică prelungită.

Diagnosticul este greu de pus înainte de fistulizarea procesului intestinal sau hepatic spre exterior. Bolnavul face febră prelungită, starea generală se alterează progresiv, ficatul este sensibil, neomogen mărit, uneori cu neregularități decelabile la palpare. Când unul din abcesele existente în ficat tinde să dreneze spre exterior, pielea din zona respectivă se închide la culoare și apoi apare o fistulă, prin care se scurge puroi bilios. Fistule asemănătoare pot exista în regiunea ileocecală sau toracică (dacă există și determinări intestinale sau pulmonare).

În puroiul hepatic se găsesc „granule de sulf” care ating dimensiuni până la 3 mm diametru și sînt formate caracteristic din filamente eozinofile cu capete în formă de măciucă dispuse radial. Bacteria crește în 4—6 zile pe medii anaerobe uzuale și nu pe mediul Sabouraud.

Terapia de bază se face cu penicilină G, cel puțin 4 000 000 U.I./24 ore intramuscular, sau tetraciclina 2—3 g/24 ore, timp de 6 săptămîni, uneori mai multe luni. Când este posibil, se administrează penicilină și local. Rareori este necesar drenajul chirurgical.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Felfel G., Wiebecke B., Beyer J. — Chirurgische Aspekte zur Diagnostik und Therapie der Aktinomykose, *Dtsch. med. Wschr.*, 1974, 99, 1 016.

9.11. FASCIOLIAZA

Fascioliaza este o parazitoză biliară rară a omului produsă de *Fasciola hepatica*. Este transmisă de la animale, prin consumul de zarzavaturi crude, mai ales salată verde, insuficient spălate. Uneori produce mici focare epidemice.

Diagnosticul clinic de prezumție este practic imposibil, deoarece aspectul este acela al unei angiolite obișnuite: hepatalgii cu ușoară hepatomegalie, episoade febrile și icterice. Sugestivă poate fi uneori asocierea pruritului, urticariei, artralgiilor și a eozinofiliei în periferie și în țesutul hepatic scos prin puncție biopsică.

Etiologia este precizată de obicei prin găsirea ouălor în materiile fecale sau lichidul duodenal sau — mai rar — prin găsirea în coledoc a paraziților care pot atinge dimensiunea de 3 cm. Pare utilă explorarea serologică prin R.F.C.

Terapia, cu rezultate variabile, se face cu clorhidrat de emetină s.c. în doză de 40 mg/24 ore, timp de 10—15 zile, cu clorochină sau — de preferat — cu *Bithionol* p.o. în doză de 30—50 mg/kilocorp o dată la 2 zile, timp de 10—15 zile.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Hunt A. T. — Liver flukes: a warning, *Brit. med. J.*, 1975, 1, 510.

PANCREATITA ACUTĂ

Pancreatita acută este o boală inflamatoare autodigerantă neinfecțioasă, dar care — în formele severe — se complică frecvent cu suprainfecții bacteriene: abces pancreatic, septicemii, pneumonii, infecții urinare. În urma inflamației acute se acumulează subcapsular și retroperitoneal un lichid bogat în proteine, și uneori sînge și țesut necrotic, medii foarte bune de cultură pentru bacteriile ajunse aici pe cale biliară, transmural din colon sau hematogen de la distanță. Etiologia este reprezentată de bacili gramnegativi enterali aerobi și anaerobi.

Boala este favorizată de litiaza biliară (uneori doar o microlitiază asimptomatică și greu de depistat radiologic), de ulcerul duodenal, de etilism. Uneori apare ca o complicație a unor terapii medicamentoase (clorotiazidă, corticosteroizi), a sarcinii, a oreionului (excepțional), a poliarteritei nodose.

Diagnosticul de prezumție al pancreatitei acute se pune clinic: dureri — în general foarte intense — în etajul abdominal superior (întrucîtva calmate de exercitarea unei presiuni), grețuri, vărsături, meteorism abdominal. Starea generală este gravă, bolnavul este anxios și — în cazurile grave — are tendință la șoc. Abdomenul superior este sensibil la palpare, uneori se apără ușor. Se pot asocia semne de interesare pleurală, mai frecvent în stînga. În zilele următoare poate apărea febră.

Diagnosticul se confirmă prin creșterea importantă a amilazemiei în primele ore, cu tendință de normalizare după 48 de ore. În necrozele hemoragice întinse, hiperamilazemia poate lipsi. Amilazele sînt crescute și în lichidul pleural, eventual prezent. Uneori există o leucocitoză importantă. Semnele de laborator de hemoconcentrație sînt prezente în formele severe.

Examenul radiologic evidențiază distensia anselor intestinale și ștergerea marginii mușchilor psoași prin edem sau hemoragie retroperitoneală.

Abcedarea pancreatică este greu de diagnosticat clinic, fiind decelabilă frecvent doar cu ocazia intervenției chirurgicale, uneori doar după reintervenții. Pozitivarea hemoculturilor sprijină acest diagnostic. Examenul radiologic pot fi sugestive în abcesele mari. Prognosticul este foarte grav.

Terapia începe cu reechilibrarea intravenoasă a masei circulante scăzute și cu combaterea șocului. Se oprește orice aport peroral și se instalează o sondă nazogastrică de aspirație continuă. Durerea este combătută cu pentazocin (*Fortral*), *Mialgin*, *Sintalgon*, preferabile opiaceelor care produc spasm al sfîcterului Oddi și accentuează pareza intestinală. Anticolinergicele în doze mari și repetate par a contribui întrucîtva la scăderea secreției pancreatice. Eficiența terapiei „specifice” cu *Trasyol*, glucagon sau glucoză + insulină nu este dovedită.

Antibiotico-profilaxia sistematică este contraindicată, cu excepția — poate — a formelor hemoragice, care au riscuri maxime de suprainfectare. În caz de suspiciune sau certitudine de abcedare, drenajul chirurgical este obligatoriu, cu asociere de antibiotice active pe bacteriile enterale aerobe și anaerobe: aminoglicozide asociate cu penicilină și clindamicină sau cu cloramfenicol, tetraciclină, eritromicină. Pancreatitele abcedate evoluează uneori trenant, multe săptămîni, făcînd necesare reintervenții chirurgicale și antibioticoterapie prelungită.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Barbler J. P. — Traitement medical des pancréatites aiguës, *Gaz. méd. Fr.*, 1969, 76, 5 343.
- Cameron J. L., Howes R., Zuidema G. D. — Antibiotic therapy in acute pancreatitis, *Surg. clin. N. Amer.*, 1975, 55, 1 319.
- * * * — Management of acute pancreatitis, *Brit. med. J.*, 1973, 2, 488.

INFECȚIILE APARATULUI EXCRETOR

Infecțiile aparatului excretor sînt printre cele mai frecvent întîlnite la om, alături de cele respiratorii și cele digestive. Ele pot interesa căile urinare, prostata, țesutul renal sau cel perirenal.

Uretra anterioară este populată în mod normal de o floră saprofită bogată și variată, comună în mare parte cu flora genitală: coci grampozitivi (stafilococi aurii și albi, enterococi), coci gramnegativi (neiserii nepatogene), bacili grampozitivi (corinebacterii) și mai ales bacili gramnegativi (bacili enterali aerobi, hemofili). Mai pot exista la acest nivel unele micobacterii nepatogene, micoplasme, cîndide, tricomonas. În prezența unor condiții favorizante, bacteriile de aici — și altele aflate pe organele genitale (gonococi, listerii, clamidii) sau pe tegumentele perianale (flora fecală) — pot produce infecții *ascendente*.

Restul căilor urinare sînt, în mod normal, sterile.

Infecțarea căilor urinare se mai poate produce și *hematogen*, în cursul

bacteriemiilor, leptospiremiilor, parazitemiilor, viremiilor, rareori și pe cale *limfatică*.

Infecțiile aparatului excretor evoluează de obicei localizat la diferite niveluri ale sale, dar uneori sînt doar una din multiplele determinări ale unor infecții sistemice.

Aspectul clinic este de obicei nediferențiat în funcție de etiologie. Evoluția, benignă de cele mai multe ori, poate fi însă și prelungită, recidivantă, severă — imediat sau tardiv — prin lezarea progresivă a țesutului renal. Terapia de bază este cea antiinfecțioasă, însoțită de metode de corectare a factorilor favorizanți, deseori prezenți.

11.1. GONOREEA

Gonoreea, infecție genitourinară determinată de *Neisseria gonorrhoeae*, are actualmente pe plan mondial o incidență crescîndă. Ea este transmisă exclusiv pe cale veneriană, ca și farin-

gitele acute și rectitele cronice gonococice, tot mai frecvent descrise recent.

Gonococul mai poate determina la nou-născut o keratoconjunctivită, prin infectare directă, în cursul nașterii (*ophthalmia neonatorum*). Rezistența crescândă a gonococilor la diverse antibiotice pune unele probleme speciale de terapie.

Diagnosticul clinic al uretritei gonococice este de obicei ușor de pus la bărbați. La 2—7 zile după contactul sexual infectant, apar brusc dureri uretrale accentuate, disurie, polakiurie, secreție purulentă uretrală abundentă, uneori hematurie, dureri perineale. Netratată, boala se vindecă de obicei progresiv în 4—6 săptămâni, cu dispariția gonococilor, dar uneori cu *complicații urogenitale acute*, însoțite de febră (epididimită unilaterală, prostatită, veziculită seminală), sau *cronice* (stricture uretrale). Rareori apar *diseminări hematogene* febrile: artrite, tenosinovite, dermatite septice discrete, septicemii acute sau cronice, endocardite. Relativ frecvent persistă o secreție uretrală mucoasă minimă matinală abacteriană, pe timp de săptămâni și luni, chiar la bolnavii tratați corect (*uretrita postgonococică*). Alteleori, gonococul *persistă latent* în uretră și mai ales în prostată, chiar la bolnavii tratați.

La femei, gonoreea este asimptomatică sau se manifestă doar ca o uretrită ușoară, ca o vulvovaginită (mai ales la fete), sau ca salpingite, pelvipерitonite, perihepatite, artrite însoțite de manifestări generale infecțioase.

Diagnosticul etiologic se pune ușor în uretritele acute ale bărbaților prin găsirea în *frotiurile* de secreție uretrală colorate (gram sau imunofluorescent, colorație utilă mai ales în leziunile cutanate) a numeroși diplococi gramnegativi „în boabă de cafea”, intra- și

extracelulari. Aspect morfologic asemănător pot însă să aibă și alte bacterii: *Mima polymorpha* (*Moraxella*), unele bacterii coliforme și chiar stafilococii, streptococii, sau corinebacteriile excesiv decolorate. Frotiurile mai pot evidenția gonococii în puroiul articular, rareori în alte produse.

Culturile sînt indispensabile pentru precizarea absolută a etiologiei, mai ales atunci cînd frotiurile sînt negative. Se inoculează, la patul bolnavului, produsele proaspăt recoltate: secreție uretrală obținută prin masaj prostatic, tampoane cu secreție cervicală recoltate cu ajutorul speculului, tampoane faringiene, rectale, conjunctivale, puroi din glandele Bartholin, produse din elementele cutanate sau sînge. Transportul culturilor la laborator se face la temperatura de 35—36°C.

Pentru produsele patologice polimicrobiene se folosește mediu selectiv special Thayer-Martin care trebuie incubat în atmosferă de CO₂ 10%. *Hemoculturile*, indicate în suspiciunile de diseminare hematogenă, se fac pe medii bogat nutritive (cu digerat de soia și glucoză) și se incubează cel puțin 10 zile în atmosferă de CO₂. Transplanturile se fac pe mediul geloză-sînge șocolatată.

Colorarea imunofluorescentă este utilă în depistarea gonoreelor asimptomatice.

În toate cazurile transmise pe cale venerică se fac obligatoriu și *teste serologice pentru sifilis*, care vor fi repetate lunar timp de 4 luni după tratamentul cu ampicilină, tetracilină sau spectinomycină, antibiotice care pot masca sifilisul (nu și după penicilină G).

Terapia gonoreei se face după scheme ce variază în funcție de forma clinică și de sensibilitatea gonococului la antibiotice. Antibioticele de elecție sînt încă penicilina sau ampicilina, la care

CMI nu este mai mare de 1 $\mu\text{g/ml}$, gonococul avînd de cele mai multe ori doar o rezistență moderată care nu afectează rezultatele tratamentelor corecte.

Cazurile necomplicate (uretrale, cervicale, faringiene, rectale) la femei și bărbați, precum și contactii lor se tratează cu penicilină G procaină 4 000 000 U.I. i.m. injectată o singură dată în cel puțin 2 locuri diferite și precedată cu 1/2 oră de administrarea *per os* de probenecid 1 g. Cu rezultate egale se poate folosi o doză unică orală de ampicilină 3,5 g + probenecid 1 g. Aceste tratamente avortează și o eventuală infecție sifilitică concomitentă (în incubatie), nu și una anterioară.

Complicațiile se tratează individualizat cu penicilină G în general în doze mari și timp prelungit: salpingitele și perihepatita 1,5—2 mega U.I./zi timp de 7—10 zile; artrita, 2—5 mega U.I./zi intramuscular timp de 2—3 săptămîni (nu și intraarticular) sau penicilină G 2,5 mega U.I. i.v. în 30 minute, la 6 ore (sau eritromicină lactobionat 500 mg. i.v., la 6 ore timp de numai 3 zile); dermatitele septice cu 3—5 mega U.I./zi timp de 12 zile; endocarditele 5—10 mega U.I./zi timp de 4—5 săptămîni (doar 2—3 săptămîni în gonocemiile fără endocardită).

Controlul eficienței terapiei se face la bărbați prin frotiuri uretrale la 7 zile după terminarea tratamentului, iar la femei prin frotiuri cervicale și rectale la 7 și 14 zile după tratament.

În caz de eșec la penicilină sau ampicilină, precum și la persoanele hipersensibilizate la aceste antibiotice, se pot folosi: tetraciclină 1,5 g la început, apoi 500 mg la 6 ore *per os*, timp de 4 zile; doxiciclină (*Vibramycin*) *per os*, 2 tablete de câte 100 mg o dată, una în seara aceleiași zile, și apoi o tabletă la 24 de ore timp de

6 zile; spectinomycină (*Trobicin*, aminoglicozid activ numai și aproape pe toate tulpinile de gonococ), în doză unică, profund intramuscular, de 2 g la bărbați și 4 g la femeie. Cotrimoxazolul, 1 g \times 2/24 ore, timp de 2—5 zile, kanamicina 2 g i.m. doză unică, eritromicina 1,5—2 g sau pristinamicina 2 g în doză unică dau rezultate puțin mai slabe.

Uretritele postgonococice sînt de obicei bine influențate de tetraciclină administrată *per os*, 2 g/24 ore, timp de cel puțin 7 zile.

Profilaxia se face nespecific prin depistarea și tratarea bolnavilor, mai ales la femeile cu gonoree inaparentă — principalul izvor de infecție — și prin măsuri mecanice de protecție locală (spălături vaginale, prezervativ). 1—2 tablete de penicilină V imediat înainte sau după contact oferă o bună profilaxie.

Instilarea conjunctivală de azotat de argint 1% la nou-născut previne aproape întotdeauna grava oftalmie gonococică, mai bine decît penicilina administrată local.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Blankenship R. M., Holmes R. K., Sanford J. P. — Treatment of disseminated gonococcal infection. A prospective evaluation of short-term antibiotic therapy, *New Engl. J. Med.*, 1974, 290, 267.
- Ebner H. — Behandlung der Gonorrhoe mit Trimethoprim-Sulfamethoxazol, *Wien. med. Wschr.*, 1973, 123, 125.
- Holmes K. K. — Single-dose aqueous procaine penicilline G therapy for gonorrhea: use of probenecid and cause of treatment failure, *J. infect. Dis.*, 1973, 127, 455.
- Kaufman R. E., Wiessner P. J. — Nonspecific urethritis, *New Engl. J. Med.*, 1974, 291, 1 175.

- Neumann H. H., Baecker J. M. — Treatment of gonorrhea. Penicilin or tetracyclines, *J. Amer. med. Ass.*, 1972, 219, 471.
- Rudolph A. H. — Control of gonorrhea. Guidelines for antibiotic treatment, *J. Amer. med. Ass.*, 1972, 220, 1 587.
- Savage G. M. — Spectinomycin related to the chemotherapy of gonorrhea, *Infection*, 1973, 1, 227.
- Schofield C. B. S., Shanke R. A. — Gonococcal ophthalmia neonatorum despite treatment with antibacterial eye-drops, *Brit. med. J.*, 1971, 1, 255.
- * * * — Septical gonococcal dermatitis, *Brit. med. J.*, 1971, 1, 472.
- * * * — The control of sexually transmitted diseases in the Caribbean, *W. H. O., Wkly. epidem. Rec.* 1976, 51, 374.
- * * * — Treatment of gonorrhea, *Brit. med. J.*, 1972, 2, 421.
- * * * — Venereal diseases branche, state and community services division center for diseases control, Atlanta-Georgia. Recommended treatment schedules for gonorrhea, *Ann. intern. Med.*, 1972, 76, 991.

11.2. URETRITELE NESPECIFICE

Sub acest nume sînt cuprinse uretritele — de obicei cu evoluție subacută prelungită — negonococice sau postgonococice, care au o etiologie variată: *Mycoplasma hominis*, clamidii, bacili gramnegativi enterali, stafilococi, streptococi și uneori forme L de gonococi, *Candida albicans*, *Trichomonas vaginalis*. Etiologia rămîne uneori necunoscută, cum este cazul sindromului Reiter, unde sînt asociate și manifestări articulare și uneori mucoase, cutanate, oculare.

Diagnosticul clinic este pus pe existența unei secreții uretrale purulente, de obicei în cantitate mică, deseori evidentă doar dimineața (picătura matinală). Boala se vindecă de obicei spontan în 6—8 săptămîni. Complicațiile sînt foarte rare.

Frotiurile și culturile sînt negative pentru gonococi. Uneori sînt evidențiați agenții infecțioși amintiți, cîteodată mai multe tipuri concomitent. Alteori, exsudatul pare steril. În cazurile produse de clamidii se pot găsi — pe frotiurile colorate Giemsa — incluziuni roșii în celulele epiteliale descumate. În uretritele reziduale care apar uneori după gonoreele tratate corect se pot evidenția cîteodată, prin metode culturale speciale, *Mycoplasma hominis* sau forme L de gonococi (insensibile la peniciline din cauza absenței peretelui celular) care se pot retransforma în gonococi, sugerînd o reinfecție. Frotiurile colorate Gram pot evidenția *Candida albicans* în cantitate mare, iar preparatele umede pot decela *Trichomonas vaginalis*.

Terapia cu tetraciclină *per os* în doză de 2 g/24 ore, timp de cel puțin 7 zile, este activă în uretritele cu micoplasme, clamidii și forme L de gonococi. Sulfamidele și mai ales cotrimoxazolul pot fi și ele active.

Uretritele cu *Trichomonas vaginalis* se tratează cu metronidazol, 250 mg × 3/24 ore, timp de 7—10 zile sau tinidazol (*Fasigyn*) 2 g *per os*, doză unică. La femei se aplică vaginal și ovule de metronidazol de 500 mg. Tratamentul va fi repetat la nevoie după 5—6 săptămîni. Se vor trata întotdeauna la fel și partenerii.

Uretritele cu *Candida albicans* se tratează cu spălături uretrale cu nistatină, eventual și cu 5-fluorocitozin sau clotrimazol *per os*.

11.3. INFECȚIILE URINARE

În terminologia curentă, se desemnează sub denumirea de infecție urinară prezența de bacterii nespecifice în urina provenită din zone ale trac-

tului urinar sterile în mod normal. Aceste infecții au o serie de caractere generale care le conferă un loc deosebit de important în patologia umană.

Ele sînt printre cele mai frecvente infecții bacteriene la toate vîrstele, fiind depistabile la 10—15% din totalul necropsiilor. Deseori, ele nu sînt însoțite de manifestări clinice suficient de pregnante pentru a fi diagnosticate. Astfel, în majoritatea cazurilor infecția se rezumă la o bacteriurie asimptomatică, decelabilă doar prin uroculturi sistematice. Pielonefritele, care reprezintă de obicei o manifestare tardivă a lor, pot avea în fazele avansate uroculturi negative, rămînd în peste 50% din cazuri nediagnosticate pînă la necropsie.

Etiologia este multiplă, rareori mixtă, compusă mai ales din bacterii existente în flora normală a mucoaselor. Infecțiile urinare *primare*, la persoane sănătoase anterior, sînt produse de cele mai multe ori de *E. coli* (peste 60% dintre cazuri), mai rar de alți bacili gramnegativi enterali aerobi, ca *Klebsiella-Enterobacter*, *Proteus* sp., *Pseudomonas aeruginosa*, sau de *Streptococcus faecalis* (enterococ). Infecțiile *secundare*, la persoanele cu boli urogenitale de fond — și mai ales cele *iatrogene* (apărute după explorări instrumentale sau intervenții chirurgicale urologice) — sînt produse frecvent de bacterii „de spital” multirezistente, mai ales de *Pseudomonas aeruginosa* și *Proteus* sp., mai rar de *Staphylococcus* sp.

Patogenia infecțiilor urinare este complexă. Foarte frecvent preexistă o serie de *factori favorizanți* importanți care creează riscuri sporite.

Femeile sînt de cca 10 ori mai expuse la infecții urinare primare din cauza conformației anatomice normale a uretrei (scurtă, deschisă într-un spațiu cu floră saprofită abundentă), a ciclului

menstrual (creează o congestie pelviană hormonală), a gravidității (toxemie gravidică, stază prin compresia exercitată de uterul gravid sau prin dilatație tonogenă a ureterului care își poate mări capacitatea pînă la de 10 ori), a constipației mai frecvente (favorizează apariția ciclului bacterian enterorenal), a capacității vezicale mai mari, cu micțiuni mai rare, a activității sexuale. Bărbații sînt protejați, în plus, de prezența unei substanțe antibacteriene normale din lichidul prostatic.

Vîrstele extreme, și mai ales cele înaintate sînt mai expuse, cu deosebire bărbații, prin creșterea frecvenței afecțiunilor prostatice care determină apariția reziduului vezical.

Staza urinară tranzitorie produsă prin cauzele amintite sau cea permanentă (uropatii obstructive ca malformații, litiaze, obstrucție de col vezical, stenoze uretrale, compresii tumorale intrinsece sau extrinsece, ptoză renală), precum și *tulburările dinamicii* (atoniile vezicale din paraplegii și tabes, precum și refluxul vezicoureteral, frecvent mai ales la copii) constituie o altă cauză favorizantă foarte importantă.

Traumatizarea mucoasei urinare (instrumentală, accidentală, prin actul sexual) scade capacitatea naturală de apărare, chiar la inoculări bacteriene mici.

Unele infecții de fond favorizează apariția infecțiilor urinare: infecțiile genitale (bacteriene sau cu *Trichomonas vaginalis*), septicemiile, enteritele, piodermitile, otitele etc.

Alte boli neinfecțioase creează riscuri crescute de infecții urinare: diabetul, hipokaliemiile severe și prelungite produse de diuretice, hipertensiunea arterială, abuzul de fenacetină, toxico-

maniile, bolile însoțite de scăderea complementului (nu și cele cu hipo- sau agamaglobulinemie).

În sfârșit, există și anumite *predispoziții genetice* care fac să fie mai frecvente aceste infecții la unele persoane și familii, în lipsa altor factori favorizanți.

Corectarea cauzelor predispozante amintite — în limita posibilităților — și mai ales corectarea anomaliilor care duc la stază urinară reprezintă deseori principala măsură de evitare a repetării infecțiilor urinare.

Infecția este de obicei bilaterală, dar în uropatiile obstructive poate fi preponderent sau exclusiv unilaterală, ducând uneori la pionefroză.

Propagarea infecției spre căile urinare se face de obicei *ascendent*, de la uretră, urina fiind un foarte bun mediu de cultură. Ascensiunea se produce spontan sau instrumental, mai cu seamă prin sondele sau cateterele menținute prelungit, cu drenarea urinei în mod defectuos în circuit deschis. Infecția poate determina doar cistite acute (zgomotoase clinic) sau cronice (oligo- sau asimptomatice). Deseori se produc prostatite cronice, care întrețin infecții urinare recidivante. Ulterior, imediat sau doar tardiv, se pot produce ascendent pielite, însoțite uneori de șoc endotoxinic sau septicemie consecutivă. Alteori, boala progresează spre pielonefrită, care, în stadiul cronic, este însoțită relativ frecvent de sterilizarea spontană a urinei. În aceste cazuri, infecția — produsă uneori de formele L ale bacteriilor inițiale — persistă vreme îndelungată în țesutul renal, declanșează mecanisme autoimune și determină apariția de leziuni tubulare, vasculare, nefrită interstițială, distrucție renală extensivă, nefroscleroză cu insuficiență renală progresivă

ireductibilă. Mult mai rar, infecția se propagă *hematogen*, descendent, în cursul sindromului enterorenal (determinând infecții urinare obișnuite) sau în cursul unor septicemii (determinând eventual abcese renale și/sau perirenale).

Evoluția infecțiilor urinare are unele caractere în parte aparent paradoxale. Ele au concomitent o mare tendință la *autorezolvare pasageră*, mai ales la persoanele fără anomalii urinare de fond, dar totodată și la *recăderi* (cu aceeași bacterie inițială sau cu altele diferite) și la *cronicizare*. După trecerea perioadei acute care deseori lipsește, ele sînt frecvent foarte bine suportate de organism și au un prognostic funcțional favorabil, rămînînd însă permanent posibilitatea complicațiilor și a evoluției spre pielonefrită cronică, mai frecvent în cazurile care prezintă unii dintre factorii favorizanți amintiți. Recidivele sînt produse de *bacteria inițială* sau de mutantele sale rezistente neeradicate, *prin suprainfecție* în cursul terapiei profilactice sau prin *reinfectie* după o vindecare anterioară.

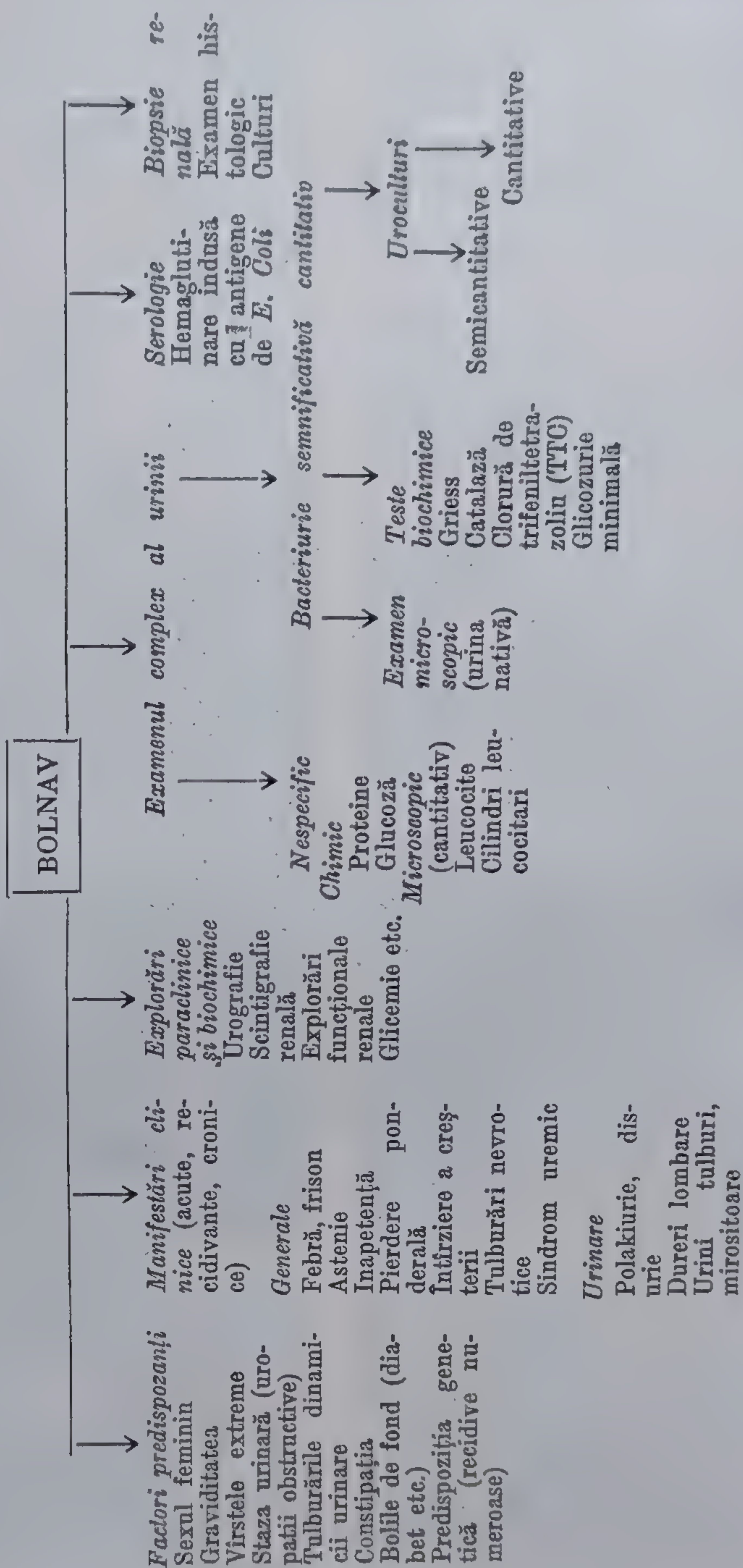
Diagnosticul clinic are grade de dificultate foarte variate în funcție de forma clinică și stadiul de evoluție a bolii. El folosește criterii clinice, paraclinice și de laborator (tabelul 11.I.).

Infecția urinară latentă, cea mai frecventă formă, este întâlnită la 1—5% din fetele prepubere aparent sănătoase, incidența ei crescînd ulterior, pînă la menopauză, la 5—10% dintre femei. Ea nu poate fi depistată decît prin examenul de urină și mai ales prin uroculturi sistematice de triere (*screening*).

Infecția urinară joasă (uretrocistita) are, de obicei, cel puțin la primele episoade, manifestări acute sugestive. Pe primul plan stă sindromul uretro-

Tabelul 11.1.

Diagnosticul infecțiilor urinare



cistic caracterizat prin polakiurie, disurie, tenesme uretrovezicale, urini tulburi, mirositoare, uneori hematurie, la care se pot asocia uneori și fenomene infecțioase generale moderate (febră, frisoane, curbatură etc.).

Piolenefrita acută are pe primul plan, constant, manifestări infecțioase generale mult mai pronunțate, sensibilitate spontană și/sau la percuția regiunii lombare, urini tulburi. La aceasta se

mitent, lojile renale sînt sensibile. Progresiv se pot adăuga manifestări de insuficiență renală cronică (oligurie, poliurie, uremie, anemie refractară la tratament) și cardiovasculară (hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă, modificări ale vaselor retiniene). Diagnosticul poate fi precizat doar prin coroborarea criteriilor clinice, inflamatorii urinare, funcționale și morfologice (tabelul 11. II.).

Tabelul 11.II.

Criteriile de diagnostic al pielonefritei cronice*

Criterii inflamatorii	Criterii funcționale și morfologice
1. Proteinurie (< 5 g/24 ore) 2. Leucociturie ($> 200\ 000$ /oră) 3. Cilindri leucocitari 4. Bacteriurie ($> 10^5$ /ml urină)	1. Concentrația urinei < 1025 2. Clearance-ul creatininei scăzut 3. Modificări urografice 4. Modificări scintigrafice renale

* Diagnosticul este pus în prezența a cel puțin oște unui criteriu din cele 2 grupe și cînd din anamneză reiese că boala renală durează de cel puțin 3 luni.

poate adăuga și sindromul cistouretral. Precizarea participării pielorenale se poate determina însă precis numai prin examenul complex al urinii, eventual și prin radiologie.

Pielonefrita cronică poate evolua zeci de ani, începînd uneori în copilărie, cu perioade de acutizare ulterioară. Ea este de cele mai multe ori oligo- sau asimptomatică, vreme îndelungată diagnosticul putînd fi precizat doar prin examene țintite făcute tuturor persoanelor cu factori favorizanți. De obicei există doar manifestări generale necaracteristice: febră mică sau moderată inexplicabilă, astenie, inapetență, tulburări de tranzit digestiv (mai ales la copii), scădere ponderală, întîrzieri ale creșterii, tulburări de tip nevrotic. Urina este tulbure, continuu sau inter-

Sindromul tubular caracterizat prin acidoză, poliurie, cu pierderi mari de sodiu și potasiu, ducînd pînă la exsicoză, neînsoțit de azotemie, poate fi singura expresie a unor pielonefrite cronice.

Necroza papilară, forma cea mai gravă de infecție urinară, apare aproape exclusiv la diabetici, alcoolici cronici, în hemoglobinopatii și în caz de abuz cronic de fenacetină. Boala începe de obicei brusc, cu febră mare, frison, alterarea stării generale, lombalgii intense, hematurie, insuficiență renală acută și prezență de fragmente papilare renale în sedimentul urinar.

Investigațiile paraclinice și de laborator sînt indispensabile, ele urmînd să precizeze existența bolii, factorii favorizanți, nivelul localizării infecției,

etiologia, antibiograma bacteriei respective și controlul eficienței terapiei.

Explorarea urologică a tractului renal — însoțită, preferabil, de cistografie micțională (pentru depistarea refluxului uretrovezical) — este indispensabilă în toate infecțiile urinare recidivante sau cronice. *Scintigrafia renală* completează uneori util datele radiologice.

Investigațiile funcționale renale (dozarea ureei, creatininei, coeficientul de epurație a creatininei, proba de concentrație, ionograma serică și urinară, echilibrul acidobazic) sînt foarte utile pentru sprijinirea diagnosticului prezumtiv în pielonefritele cronice cu uroculturi negative, pentru conducerea tratamentului cu antibiotice și controlul eficienței sale și pentru urmărirea evoluției și stabilirii prognosticului.

Examenul complex al urinei este fără îndoială investigația cea mai importantă pentru diagnostic și terapie.

Tehnica recoltării, conservării și transportului urinei sînt esențiale pentru obținerea unor informații corecte. Urina recoltată prin micțiune are în mod normal un număr mic de bacterii, de obicei mai mic de 10^4 /ml, provenite din flora saprofită a uretrei anterioare. Numărul bacteriilor în infecția urinară este de cele mai multe ori foarte mare, peste 10^5 /ml, cifră care are semnificație diagnostică dacă este găsită în 2—3 urine recoltate succesiv. Contaminarea puternică a urinei în cursul recoltării sau păstrarea peste 2 ore a urinei la temperatura camerei pot duce la apariția unui număr de bacterii mai mare de 10^5 /ml, fără ca ele să fi fost în realitate atît de numeroase inițial. Recoltarea urinei mai curînd de 3—4 ore de la micțiunea precedentă poate avea, pe de altă parte, un număr de bacterii mai mic de 10^5 /ml, chiar la

bolnavii cu infecție urinară, mai ales dacă ei sînt poliurici.

Recoltarea urinei se poate face prin mai multe metode corecte, care trebuie aplicate atît în scopul uroculturii, cît și al examenului microscopic. Trebuie să fie instruiți corect personalul și bolnavul, preferabil printr-un text scris, și să fie supravegheată minuțios recoltarea la bolnavii cu care nu se poate coopera.

Timpul optim pentru recoltare este dimineața, cu ocazia primei micțiuni. Se poate face recoltarea și peste zi, dar la minimum 4 ore după micțiunea precedentă.

Recoltarea „curată” din mijlocul jetului („din zbor”) este metoda cea mai recomandabilă. Se creează în prealabil condiții favorabile, comode, de toaletă locală și micțiune și apoi se înmînează bolnavului un vas steril de 50—100 ml capacitate, cu gura largă și acoperit (de exemplu, un borcan mic cu capac de aluminiu), săpun și 5—6 tampoane de vată sau tifon. Se începe prin spălarea mîinilor și a organelor genitale cu apă și săpun. La femeie se îndepărtează labiile, apoi se spală vulva în sens antero-posterior cu 2—3 tampoane cu săpun și apoi cu alte 2—3 cu apă simplă, iar la bărbat se curăță similar glandul. Bolnavul urinează apoi primii 20—50 ml în closet, iar următoarea cantitate de 20—40 ml în vasul steril, fără a opri jetul urinar între timp. Bolnavele cu secreții vaginale sau aflate în cursul menstruației vor pune un tampon vaginal înainte de recoltare.

Puncția suprapubiană este indicată la copii, la bolnavii care nu cooperează și în cazurile în care se obțin uroculturi repetate cu bacterii între 10^4 și 10^5 /ml sau cu floră mixtă. În urina astfel recoltată are semnificație

diagnostică orice număr de bacterii prezente.

La bolnavii cu sonde urinare permanente, recoltarea se face după dezinfectarea acestora cu alcool, prin puncționarea sondei la emergența din uretră.

La copiii mici, recoltarea corectă se face cu punși speciale sterile din material plastic fixate printr-o margine adezivă în jurul uretrei sau cu flacoane mici atașate cu bandă adezivă.

Cateterismul vezical va fi folosit doar cu totul excepțional (de exemplu, cu ocazia cistoscopiilor, la bolnavii oligurici) și va fi făcut cu toate precauțiile de sterilitate.

Pentru depistarea prostatitelor bacteriene cronice se recoltează separat urină din uretră (din prima parte a jetului), din vezică (din mijlocul jetului) și secreția prostatică obținută prin masaj prostatic.

Urina recoltată în recipient acoperit poate fi păstrată maximum 2 ore la temperatura camerei sau, prin conservare la 4—6°C imediat după recoltare, timp de 24 de ore. Este preferabil însă să se transporte la laborator și să se prelucrez urina în primele 1—2 ore de la recoltare sau — mai bine — se face însămânțarea la patul bolnavului pe un „miniset“ de uroculturi semicantitative.

Examenul sumar de urină poate pune imediat diagnosticul în cazul în care se găsesc foarte numeroase bacterii în sediment. În celelalte cazuri, el sprijină doar suspiciunea. Concordanța cu bacteriuria semnificativă este doar de circa 50% pentru albuminurie, leucociturie semicantitativă și cilindurie leucocitară, dar de circa 90% pentru leucociturie cantitativă (la testul Addis-Hamburger, peste 300 000 leucocite/oră). Cilindrii leucocitari sînt

foarte caracteristici pentru pielonefrită.

Determinarea cantitativă sau semicantitativă a bacteriuriei este argumentul principal în diagnosticul infecțiilor urinare. Ea se poate face prin metode simple, orientative sau prin metode precise, mai complicate.

Testele biochimice sînt cele mai simple și rapide, dar ele dau un procentaj relativ mare de informații fals negative sau fals pozitive. Ele sînt utilizate în trierea unui număr mare de persoane aparent sănătoase sau ca o primă explorare orientativă la patul bolnavului. Testul Griess (al nitriților) — în tuburi sau cu benzi de hîrtie — concordă în 50% din cazuri cu urocultura cantitativă. Testul catalazei (cu apă oxigenată sau cu peroxid de uree — *Perogen* impregnat pe discuri de hîrtie) dă informații exacte în 60—70% din cazuri. Testul TTC (clorură de trifeniltetrazoliu) și testul glicozuriei minime (benzi de hîrtie) dau informații corecte în 80—90% din cazuri.

Bacterioscopia semicantitativă (o ansă de urină nativă, depusă pe o suprafață cu diametrul de 5 mm pe o lamă de sticlă, fără a fi întinsă, apoi colorare Gram) pledează foarte puternic pentru o infecție urinară dacă evidențiază mai mult de 1—5 bacterii și leucocite pe un cîmp examinat cu obiectivul cu imersie. În infecțiile produse de bacterii anaerobe sau cu cerințe nutritive speciale — rar întîlnite — aceasta este singura metodă uzuală de diagnosticare.

Urocultura semicantitativă concordă în peste 90% din cazuri cu cea cantitativă. Ea se face foarte ușor, mai ales prin tehnica prelingerii urinei pe suprafața unui mediu solid sau prin metoda lamei scufundate. Mărimea bacteriuriei este dedusă din compararea

directă a densității coloniilor crescute cu un etalon grafic. Tehnica ansei calibrate este mai complicată. Mediul folosit este geloza simplă, mai rar medii cu indicatori, selective, sau cu substanțe nutritive speciale. Incubația se face la 35—37°C, dar bacteriile enterale se multiplică bine și la temperatura camerei (cu excepția enterococilor).

Urocultura cantitativă se face numai pe plăci Petri, prin inocularea omogenă în suprafață a 0,1 ml urină diluată 1/100 sau prin inocularea aceleiași cantități de urină într-o placă goală peste care se toarnă, amestecând, 10—15 ml geloză topită și răcită la 45°C. Fiecare colonie crescută reprezintă 10^3 bacterii/ml. Uroculturile necantitative („calitative“), mai ales cele efectuate pe medii lichide, nu au nici o valoare și ca atare ele trebuie să fie complet abandonate.

Identificarea amănunțită a bacteriilor crescute în număr semnificativ, operație destul de dificilă și care consumă mult material și timp, este de cele mai multe ori inutilă în practică. Ea este indicată în cazul izolării unei flore mixte în cantitate semnificativă, în cazul bacteriuriilor repetat nesemnificative la bolnavi foarte suspecti de infecții cronice (pentru compararea cu bacteriile izolate din biopsia renală sau cu reacțiile serologice) sau în scop de cercetare.

Antibiograma se face numai la cerea clinicianului și numai pe bacteriile izolate în număr semnificativ. De urgență ea poate fi efectuată și chiar direct din urina cu peste 10^5 bacterii/ml. Ea trebuie interpretată prudent, existând numeroase discordanțe cu rezultatele clinice. Se recomandă folosirea unei metode standardizate sau măcar una comparativă de tip Stokes, pentru a se evita erorile mari, mai

ales pe cele frecvente care arată o falsă ineficacitate a sulfamidelor și cotrimoxazolului, datorită unui inocul prea bogat, sau a substanțelor inhibante aflate în mediile uzuale. În orice caz, lipsa de sensibilitate *in vitro* a unei bacterii, mai ales la sulfamide, nu exclude întotdeauna eficiența terapeutică. Trusele de antibiotice vor conține întotdeauna chimioterapicele urinare obișnuite (sulfamidă, cotrimoxazol, acid nalidixic, nitrofurantoină) cele mai frecvent indicate și doar în al doilea rând antibioticele care au o utilizare mai rară. Se vor folosi concentrații de antibiotice speciale pentru infecțiile urinare (de 5—10 ori mai mari decât cele folosite în testarea bacteriilor izolate în alte infecții). Uneori este utilă folosirea unor medii cu pH apropiat de acela al urinei respective, date fiind diferențele mari de activitate ale unor antibiotice la pH-uri mult diferite. Antibiograma nu poate explora sensibilitatea la antisepticele de tip metenamină care sînt active numai *in vivo*.

Interpretarea uroculturilor trebuie făcută prudent. *Bacteriuriile repetate mai mici de 10^4 /ml* exclud de obicei infecțiile urinare, cu excepția unor uropatii obstructive unilaterale (în care urina testată provine din rinichiul sănătos) și a pielonefritelor cronice vechi. *Bacteriuriile de 10^4 — 10^5 /ml* cu un singur tip cad în zona de incertitudine și necesită repetarea lor. Dacă flora este mixtă, se poate suspecta o recoltare și conservare incorecte. *Bacteriuriile repetate mai mari de 10^5 /ml* — cu 1 sau chiar două tipuri — confirmă de obicei diagnosticul, în timp ce prezența mai multor tipuri de bacterii, mai ales în lipsa leucocitelor, indică de obicei greșeli mari de recoltare și conservare a urinei.

În infecțiile vechi cu uroculturi repetate negative se poate *provoca* uneori o bacteriurie și leucociturie tranzitorie prin injectarea intravenoasă de metilprednisolon 40 mg, de antigene speciale de *E. coli* sau — la bătrâni — printr-o diureză provocată cu 500 ml apă și recoltarea de patru probe de urină la intervale de câte 15 minute.

Cercetarea — prin tehnica hemaglutinării induse sau a precipitării — a anticorpilor serici față de antigenele O sau K (capsulare) ale bacililor E. coli izolați din urină indică, la titruri egale sau mai mari de 1/320, localizarea infecției în țesutul renal. În cazul în care testul se negativează în câteva săptămâni după sterilizarea urinei, precum și în cazurile cu uroculturi negative de la început, el indică eficiența terapiei aplicate.

Terapia infecțiilor urinare acute cu diverse chimioterapice sau antibiotice (tabelul 11. III.) dă în general rezultate imediate bune, dar uneori apar ulterior recidive și chiar cronicizări, care pun probleme ce pot fi rezolvate doar prin colaborarea interdisciplinară strânsă și susținută. Nu există scheme aplicabile universal, tratamentul trebuind să fie strict individualizat, în raport cu factorii favorizanți implicați, localizarea preponderentă a infecției, sensibilitatea bacteriei la antibiotice, pH-ul urinar, starea funcției renale etc.

Pentru alegerea unei terapii cât mai eficiente trebuie ținut seama de unele *principii generale*.

Indicația de terapie este constituită de toate cazurile clinic manifeste, dar și de bacteriuriile asimptomatice, mai ales cele apărute în uropatii obstructive, în cursul gravidității (risc crescut de avort, naștere prematură, toxemie gravidică, șoc), la diabetici

și la bătrâni. Se vor trata de asemenea toate recăderile clinice sau bacteriologice.

Obiectivul terapiei este de cele mai multe ori eradicarea infecției și corectarea factorilor favorizanți, mai ales a stazei urinare. În formele cronice cu repere urologice nerezolvabile și produse de bacterii foarte rezistente la antibiotice (*Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* indolpozitiv) se urmărește doar un efect paliativ, de menținere a bacteriuriei la un nivel cât mai jos posibil.

Metodele terapeutice sînt variate, medicale și chirurgicale, terapia antibacteriană reprezentînd cea mai importantă dintre ele, dar deseori insuficientă singură.

Alegerea antibioticelor se face după criterii multiple: activitatea pe bacteria respectivă, pH-ul optim de acțiune, concentrația realizabilă în urină și în țesutul renal, toxicitatea acută și cronică, timpul de înjumătățire, starea funcției renale, costul. Se optează întotdeauna pentru medicamentele eliminate urinar sub formă activă și în primul rînd pentru chimioterapice în *monoterapie*, *alternînd diversele medicamente* în tratamentele prelungite. În pielonefrite, mai ales cele cronice, se preferă medicamentele care produc concentrații renale mari.

Etapale terapiei antibacteriene încep prin *precizarea diagnosticului* prin 2—3 uroculturi succesive semnificativ pozitive. Se începe apoi *terapia de atac* cu doze mari (tabelul 11. III.) dintr-un chimioterapic (sulfamide, cotrimoxazol, acid nalidixic, nitrofurantoină, chinolone) sau antibiotic (ampicilină etc.), în 2—4 prize/24 ore, fără antibiogramă, dată fiind incidența preponderentă a bacililor *E. coli* sen-

Medicamentele antibacteriene folosite

Clasa, medicamentul	Acțiunea		Concentrații active		pH urinar optim	Toxicitate renală	Creșterea T _{so} în insuficiența renală	Adulți (mg—g)
	Bactericidă	Bacteriostatică	Urinare	În țesutul renal				Curativ
Sulfamide Sulfizoxazol (Neoxazol)	—	++	+++	+	6—8	±	++	4—6 (8) g (50—80 mg/ kilocorp)
Sulfametină	—	++	+++	+	6—8	±	+++	1,5 g prima zi, apoi 0,5 g
Sulfalenă (Longum)	—	++	+++	+	6—8	±	+++	2 g
Cotrimoxazol (Septrin, Biseptol)	+++	+++	+++	+	5—6	±	++	2 g
Nitrofurantoină	±	+++	+++	—	5	±	+++	3—5 mg/ki- locorp)
Chinolone și înrudite Acid nalidixic (Negram)	+	+++	+++	+	5—6,5	±	++	4 g
Acid oxolinic (Nitro- zolin)	+	+++	+++		6,5—8	±	±	1—2 g
Metenamine Metenamină	++		+++		5	±		1—3 g
Mandelat de meten- amină (Mandela- mine)	++		+++		5	±		3—5 g
Cicloserie Cicloserină	—	++	+++		6,4—7,4	±		250 mg, pro- gresiv până la 500—750 mg
Terizidonă (Urovali- din = terizidonă + fenazopiridină)	—	++	+++			±		1 g, progresiv

Tabelul 11.III.

În tratamentul infecțiilor urinare

Posologie				Instalare a rezistenței	Indicații, observații
-U.I./24 ore)	Copii (mg— U.I./kilocorp/24 ore)	Cale de administrare	Interval între doze (ore)		
Profilactic (prelungit)					
—	100—200 mg	p.o.	6—8	lentă	Medicamente de elecție în majoritatea cazurilor acute și ca tratament de atac în cele cronice. Cotrimoxazolul este fo- losit și în profilaxie
—	17 mg	p.o.	24		
—	25 mg, 40 mg la sugari	p.o.	7 zile		
0,5 g	30—35 mg	p.o. (i.v.)	12		
50—100 mg	3—5 mg	p.o.	6—8	lentă	Idem Dacă ureea sanguină este > 200 mg/100 ml nu mai produce con- centrații urinare efi- ciente
—	60 mg, 12 mg la sugari (nu la nou-năs- cuți)	p.o.	6—8	uneori ra- pidă (zile)	Idem. Rezistență încrucișată cu acidul oxolinic Nu se administrează la nou-născuți
—	—	p.o.	6—12	uneori ra- pidă	Idem
1—1,5 g	10—20 mg	p.o.	6—8	nu există	Profilaxie, infecții uri- nare cronice ireducti- bile
2—4 g	30—50 mg	p.o.	6—8		Este indispensabilă aci- difierea urinei cu clo- rură de amoniu, me- tionină, vitamină C, dietă
250—500 mg	20 mg	p.o.	6—8	moderat lentă	Medicamente de ex- cepție (bacterii rezis- tente la alte antibio- tice)
—	10—15 mg	p.o.	6—8		Contraindicate în psi- hoze și insuficiență re- nală

Clasa, medicamentul	Acțiunea		Concentrații active		pH urinar optim	Toxicitate renală	Creșterea T _{az} în insuficiența renală	Adulți (mg—g)
	Bactericidă	Bacteriostatică	Urinare	În țesutul renal				Curativ
<i>Peniciline</i> Ampicilină	+++	++	+++	+	5,5—6	—	++	2—6 g
Penicilină G	+++	++	+++	+++	5	—	++	1—4 mega U.I.
Penicilină V	+++	++	++	+++	5	—	++	2—8 mega U.I.
Carbenicilină (<i>Pyopen</i>)	+++	++	+++	+	5—6	—	++	4—8 g
Carindacilină (<i>Geopen</i>)	+++	++	+++	+	5—6	—	++	2—4 g
Carfecilină (<i>Uticilin</i>)	+++	++	+++	+	5—6	—	++	2—4 g
Oxacilină	+++	++	+++	+	5	—	++	2—4 g
<i>Cefalosporine</i> Cefalotină (<i>Keflin</i>)	+++	++	+++	++	6—7,5	±	++	2—4 g
Cefazolină (<i>Kefzol</i>)	+++	++	+++	++	5—9	±	++	1,5—3 g
Cefalexină (<i>Ceporex</i>)	+++	++	+++	+++	6—7	—	++	2—4 g
<i>Aminoglicozide</i> Gentamicină Tobramicină Sisomicină	+++	+++	+++	++	7—8	++ (+++)	+++	2—3 (5) mg/kilocorp
Kanamicină	+++	+++	+++	+	7,6—8	++	+++	10 (15) mg/kilocorp
Streptomycină	+++	++	+++	++	7,5—8	±	++	1—2 g
Neomicină	+++	+++	—	—	7,8	+++	+++	—

(Continuare) Tabelu 111.111.

Posologie				Instalare a rezistenței	Indicații, observații
U.I./24 ore)	Copii (mg— U.I./kilocorp/24 ore)	Cale de administrare	Interval între doze (ore)		
Profilactic (prelungit)					
—	100—200 mg	p.o. (i.m., i.v.)	6—8	variabilă	Cele mai multe infecții urinare, dar nu ca anti- biotic de elecție
—	50 000— 100 000 U.I.	i.m. (i.v.)	6—8	lentă	Infecții cu coci gram- pozitivi, unii protei, bacterii anaerobe
—	100 000— 200 000 U.I.	p.o., pe ne- mâncate	6—8		
—	50—100 mg	i.m., i.v., soluții preparate proaspăt	6	uneori ra- pidă	Numai infecțiile pro- duse de <i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i> și de <i>Pro-</i> <i>teus</i> indolpozitiv. Foarte rar indicate în infecții cu <i>E. coli</i> , <i>Kleb-</i> <i>siella</i> , <i>Streptococcus fae-</i> <i>calis</i> rezistenți la am- picilină; uneori este utilă asocierea cu gen- tamicină
—	25—50 mg	p.o.	6		
—	25—50 mg	p.o.	6		
—	60—80 mg, 20—40 mg la nou-născuți	p.o. (i.m., i.v.)	6	lentă	Numai în infecțiile pro- duse de <i>Staphylococcus</i> sp. rezistent la alte medicamente
—	30—60 mg, 15—25 mg la nou-născuți	i.m., i.v.	6	variabilă	Aproape toate infecțiile urinare cu bacterii re- zistente la alte medi- camente
—	20—40 mg, 10—20 mg la nou-născuți	i.m.	8		
—	25—100 mg	p.o.	6—8		
40—80 mg intravezical	2—3 mg, 1—2 mg la nou-născuți	i.m., i.v., intravezical	12	relativ repede	Aproape toate infec- țiile urinare cu bacterii rezistente la alte me- dicamente Monitorizarea funcției renale
50—100 mg intravezical	10—15 mg	i.m., intravezical	12	relativ repede	
100—200 mg intravezical	15—20 mg, 10 mg la nou-născuți	i.m., intravezical	8—12	foarte repede	
50—100 mg intravezical	—	intravezical	la nevoie	relativ repede	

(Continuare) Tabelu 111.111.

Posologie				Instalare a rezistenței	Indicații, observații
-U.I./24 ore) Profilactic (prelungit)	Copii (mg— U.I./kilocorp/24 ore)	Cale de administrare	Interval între doze (ore)		
—	100—200 mg	p.o. (i.m., i.v.)	6—8	variabilă	Cele mai multe infecții urinare, dar nu ca anti- biotic de elecție
—	50 000— 100 000 U.I.	i.m. (i.v.)	6—8	lentă	Infecții cu coci gram- pozitivi, unii protei, bacterii anaerobe
—	100 000— 200 000 U.I.	p.o., pe ne- mîncate	6—8		
—	50—100 mg	i.m., i.v., soluții preparate proaspăt	6	uneori ra- pidă	Numai infecțiile pro- duse de <i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i> și de <i>Pro-</i> <i>teus</i> indolpozitiv.
—	25—50 mg	p.o.	6		Foarte rar indicate în infecții cu <i>E. coli</i> , <i>Kleb-</i> <i>siella</i> , <i>Streptococcus fae-</i> <i>calis</i> rezistenți la am- picilină; uneori este utilă asocierea cu gen- tamicină
—	25—50 mg	p.o.	6		
—	60—80 mg, 20—40 mg la nou-născuți	p.o. (i.m., i.v.)	6	lentă	Numai în infecțiile pro- duse de <i>Staphylococcus</i> sp. rezistent la alte medicamente
—	30—60 mg, 15—25 mg la nou-născuți	i.m., i.v.	6	variabilă	Aproape toate infecțiile urinare cu bacterii re- zistente la alte medi- camente
—	20—40 mg, 10—20 mg la nou-născuți	i.m.	8		
—	25—100 mg	p.o.	6—8		
40—80 mg intravezical	2—3 mg, 1—2 mg la nou-născuți	i.m., i.v., intravezical	12	relativ repede	Aproape toate infec- țiile urinare cu bacterii rezistente la alte me- dicamente Monitorizarea funcției renale
50—100 mg intravezical	10—15 mg	i.m., intravezical	12	relativ repede	
100—200 mg intravezical	15—20 mg, 10 mg la nou-născuți	i.m., intravezical	8—12	foarte repede	
50—100 mg intravezical	—	intravezical	la nevoie	relativ repede	

Clasa, medicamentul	Acțiunea		Concentrații active		pH urinar optim	Toxicitate renală	Creșterea T_{50} în insuficiența renală	Adulți (mg-g)
	Bactericidă	Bacteriostatică	Urinare	În țesutul renal				Curativ
<i>Polipeptide</i> Colistină	+++	++	+++	—	6,2—7,5	++	+++	2—3 (10) mega U.
Polimixină B	+++	++	+++	—	6,2—7,5	+++	+++	1,5—2,5 mg/kilocorp
<i>Tetraciclina</i>	—	+++	+++	+	5,5—6,5	—	++	2—3 g
<i>Cloramfenicol</i>	—	+++	+	++	2—9	—	±	2—3 g
<i>Macrolide</i> Eritromicină	±	+++	+++	+	8—8,5	—	+	2—3 g
<i>Ansamicine</i> Rifampicină	+++	+	+++	++	5,5—8	±	—	10 (20) mg/kilocorp
Novobiocină	+	+++	±		5—5,5	—	—	1—2 g

sibili la aceste medicamente (fig. 11.1.). În cazurile care nu răspund clinic prin defervescentă și clarificarea urinei în 2—3 zile și în acelea influențate clinic, dar cu bacteriurie încă importantă, se modifică terapia în raport cu indicațiile antibiogrammei (fig. 11.2.). Durata

terapii de atac este în general de 7—14 zile, ea fiind suficientă singură pentru infecțiile urinare acute primare sau rar recidivante. În infecțiile frecvent recidivante sau cronice, se face o *terapie de întreținere* prin administrarea de 2 ori/zi (dimineața și seara)

(Continuare) Tabelul 11.III.

Posologie				Instalare a rezistenței	Indicații, observații
-U.I./24 ore)	Copii (mg- U.I./kilocorp/24 ore)	Cale de administrare	Interval între doze (ore)		
Profilactic (prelungit)					
—	0,5—2 mega/U., 0,25—0,5 mega U. la nou-născuți	i.m. (i.v.)	6—8	foarte rară, uneori foar- te rapidă	Numai infecțiile cu <i>Pseudomonas aerugi- nosa</i> rezistenți la alte medicamente
—	1,5—2,5 mg, 1—1,5 mg la nou-născuți	i.m. (i.v.)	6—8		
—	20—50 mg	p.o.	6—8	relativ repede	Aproape toate infec- țiile urinare, dar nu ca antibiotic de elecție
—	50 mg, 25 mg la nou-născuți	p.o.	6—8	lentă	În infecțiile urinare re- zistente la alte medica- mente. În urină este în cea mai mare parte sub formă inactivă
—	40—60 mg, 20—40 mg la nou-născuți	p.o.	6—8	relativ repede	Infecții urinare cu <i>Sta- phylococcus</i> sp., în caz de hipersensibilizare la peniciline
—	15 mg	p.o. pe nemîncate	12	foarte repede	În aproape toate in- fecțiile urinare ca me- dicament de excepție; tratamente scurte
—	10—50 mg, 15 mg la nou-născuți	p.o.	6—12	repede	Antibiotic de excepție, utilizabil în infecțiile urinare cu <i>Proteus in- dolpositiv</i> sau cu <i>Sta- phylococcus</i> sp.

pe timp de mai multe luni (uneori chiar ani), de chimioterapice în doze totale zilnice mici, eventual alter-
nându-le periodic: nitrofurantoină
50—100 mg, cotrimoxazol 500 mg,
metenamină 1—1,5 g asociată cu aci-
difierea urinei prin dietă sau prin

administrarea de acid mandelic (meta-
amină + acid mandelic = *Mandel-
amine*) sau de *Diurocard*, metionină
sau vitamină C, fiocare în doză de
4—10 g/24 ore. Terapia prelungită
are ca obiectiv sterilizarea infecției
persistente din țesutul renal, profila-

xia reinfecțiilor exogene sau, în infecțiile cronice nerezolvabile, menținerea unei bacteriurii reduse. În cursul

tate cu medicamente nenocive pentru făt și mamă. În cursul primului trimestru, riscul pentru făt este maxim.

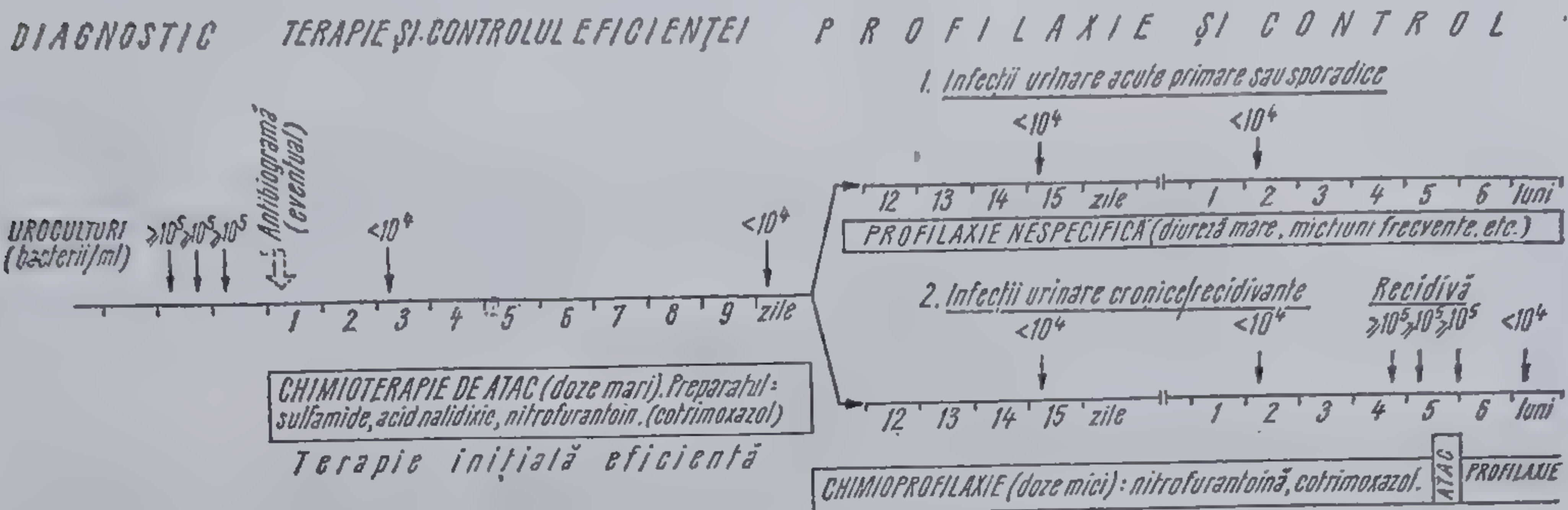


Fig. 11.1. — Infecțiile urinare acute și cele cronice/recidivante. Atitudinea practică în cazul unei chimioterapii inițiale eficiente.

terapiei de întreținere se controlează repetat eficiența și eventualele efecte adverse prin examene clinice, examene sumare de urină, uroculturi, dozări ale creatininei serice, coeficient de epu-

Se recomandă ampicilina, cefalosporinele, la nevoie, acidul nalidixic, gentamicina, eritromicina, colistina, sulfamidele, nitrofurantoina, cloramfenicolul. În trimestrele II și III, riscul te-

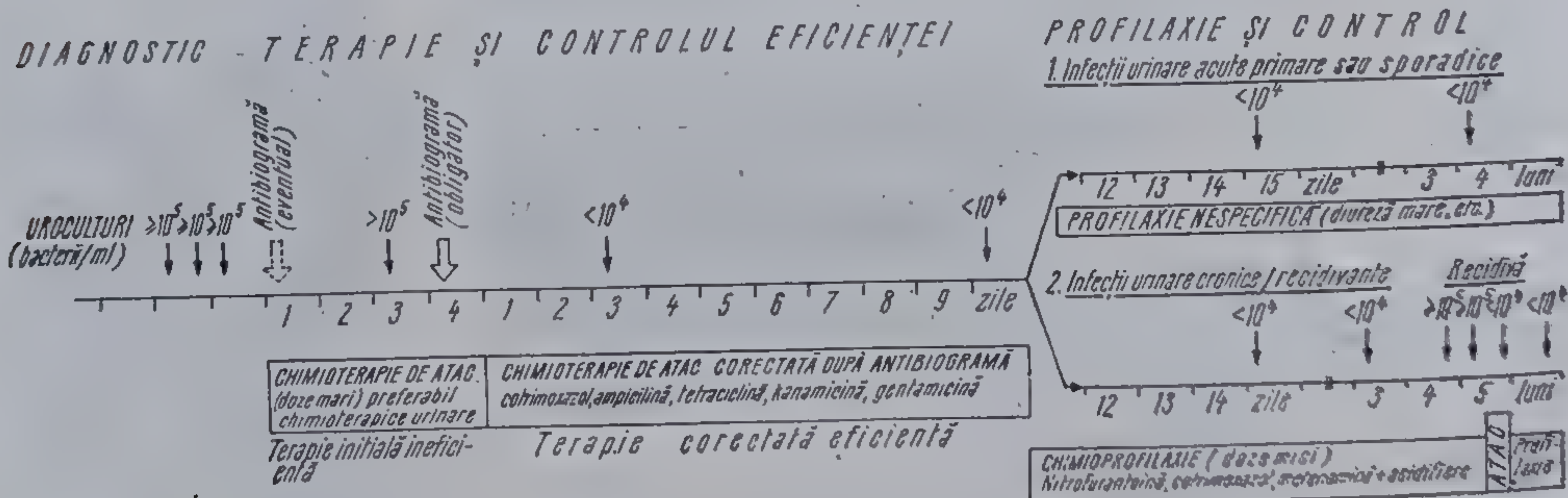


Fig. 11.2. — Infecțiile urinare acute și cele cronice/recidivante. Atitudinea practică de corectare, în cazul unei chimioterapii inițiale ineficiente.

rație a creatininei etc. În cazul recidivelor sau a acutizărilor, se reia terapia de atac cu alt medicament decât cel administrat până atunci.

Infecțiile urinare la gravide, chiar bacteriuriile asimptomatice, vor fi tra-

ratogen este mult mai mic. Prenatal nu vor fi folosite sulfamidele (favorizează apariția icterului), cloramfenicolul (poate determina apariția la făt a sindromului cenușiu), rolitetraciclina i.v. (poate produce mamei o hepatită fulminantă).

La bolnavii cu *insuficiență renală cronică*, rezultatele sînt mai slabe din cauza concentrațiilor urinare de antibiotice mai mici. Se optează pentru ampicilină, cefalosporino (în afară de cefaloridină), doxiciclină (*Vibramycin*), o tetraciclină cu T_{50} independent de funcția renală), eritromicină, eventual cloramfenicol. Nu se folosesc celalalte tetraciclino, nitrofurantoina, sulfamidole (cu excepția sulfadimidinei), cotrimoxazolul. Aminoglicozidole se pot folosi cu indicații absolute, corectînd posologia în funcție de coeficientul de opurare a creatininei sau de determinarea concentrațiilor serice realizate (pericol de acumulare, cu atingerea unor concentrații foarte mari toxice renale și nervoase).

Bioterapia cu vaccinuri (auto sau stock) sau bacteriofagi are o eficiență foarte contestată, de cele mai multe ori sigur nulă.

În afara terapiei etiologice, mai este necesară uneori o *terapie simptomatică* (antitermice-analgetice, anestezice vezicale, cum este fenazopiridina) și întotdeauna sînt utile hidratarea abundentă și micțiunile voluntare frecvente.

Terapia chirurgicală va fi asociată oriînd este posibilă o suprimare a stazei urinare sau corectarea refluxului vezico-ureteral în infecțiile prelungite recidivante ireductibile.

Profilaxia infecțiilor urinare variază în funcție de împrejurări.

Combaterea tuturor factorilor favorizanți și mai ales a stazei urinare, asigurarea unei diureze mari cu micțiuni frecvente, tratamentul constipației, menținerea unei urine acide sînt măsuri generale foarte eficiente.

Tehnica aseptica în explorările urologice și în cateterismul vezical (aplicat exclusiv la mare nevoie și nu do-

rutină) poate fi completată cu succes cu o *antibioticoprofilaxie locală*: instilarea intravezicală de cca 100 mg neomicină/kanamicină, de 40 mg gentamicină sau de clorhexidină (*Hibitane*) 0,02 % sau nitrat de argint 1/5 000. Antibioticoprofilaxia *sistemică* (1—2 administrări de cotrimoxazol, eventual gentamicină/kanamicină) este mai puțin recomandabilă.

Drenajul urinar prelungit se face numai în *circuit închis* — în punți sterile de plastic, înlocuite cu altele noi la umplerea lor — sau (în lipsa acestora) prin folosirea unei „supape” bacteriologice (un picător de perfuzii intercalat vertical pe tubul prelungitor al sondei, dispozitiv care împiedică ascensiunea bacteriilor) și a unor vase sterile, eventual și cu un antiseptic în ele (cloramină, clorhexidină).

Antibioticoprofilaxia sistemică prelungită cu doze mici este deseori eficientă în reducerea incidenței recidivelor, dar implică riscul unor efecte adverse (pentru nitrofurantoină — polinevrite, alveolite alergice; pentru cotrimoxazol — inhibiții medulare).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Balș M. și colab. — Terapia infecțiilor urinare în Clinica II boli infecțioase, *Chirurgia* (Buc.), 1970, 19, 397.
- Barry A. L., Smith P. B., Turek M. — Laboratory diagnosis of urinary tract infections, Cumitech 2. American Society for Microbiology, Washington D. C., apr. 1975.
- Sergström T. și colab. — Symptomatic urinary tract infection in boys in the first year of life with special reference to scar formation, *Infection*, 1973, 1, 192.
- Brod I. — Chronische Pyelonephritis, *Med. Prisma*, 1970, 3.
- Cărunțu Fl. și colab. — Infecții urinare recidivante și cronice, *Viața medicală* (Buc.), 1978, 25, 118.

- Cărunțu Fl., Haglescu L. — Tehnică simplificată de urocultură semicantitativă. Studiu comparativ cu alte două tehnici uzuale de urocultură, *Viața med.* (Buc.), 1976, 23, 243.
- Dontas A. S., Kasviki-Charvati P. — Significance of diuresis-provoked bacteriuria, *J. Infect. Dis.*, 1976, 134, 174.
- Guignard J. P. — Traitement de l'infection urinaire, *Schweiz. med. Wschr.*, 1974, 104, 1 724.
- Hirsch H. — Screening-tests zur Erfassung von Bakteriurien, *Dtsch. med. Wschr.*, 1970, 95, 1 532.
- Kasanen A., Kaarsalo E., Hiltunen R., Soini V. — Comparison of long-term, low-dosage nitrofurantoin, methenamine hippurate, trimethoprim and trimethoprim-sulphamethoxazole on the control of recurrent urinary tract infection, *Ann. clin. Res.*, 1974, 6, 285.
- Klink R., Plotz E. J. — Die Therapie der Pyelonephritis gravidarum, *Dtsch. med. Wschr.*, 1971, 96, 875.
- Mac Gregor M. E., Freeman P. — Childhood urinary infection associated with vesico-ureteric reflux, *Quart. J. Med.*, 1975, 44, 481.
- Stansfeld J. M. — Duration of treatment for urinary tract infections in children, *Brit. med. J.*, 1975, 3, 65.
- Siegenthaler W., Zimmermann K. — Antibiotische Kurz-oder Langzeittherapie bei chronischer Pyelonephritis, *Schweiz. med. Wschr.*, 1974, 104, 1 002.
- Sietzen W., Knothe H., Becker W., Kienitz M. — Nachweis von Präzipitinen gegen E. coli-K-Antigene bei Kindern mit Harnwegsinfektionen, *Dtsch. med. Wschr.*, 1973, 98, 2 418.
- Stamey T. A. și colab. — Serum versus urinary antimicrobial concentrations in cure of urinary tract infections, *New Engl. J. Med.*, 1974, 291, 1 159.
- Straffon R. A. — Urinary tract infection. Problems in diagnosis and management — 1973, *Med. clin. N. Amer.*, 1974, 58, 545.

11.4. ABCESELE RENALE ȘI PERIRENALE

Aceste abcese („furuncule renale“) apar mai frecvent la diabetici, toxiciomani și imunodeprimați. Infecția

este de obicei hematogenă, cu stafilococi proveniți din diferite infecții cutanate, osoase, respiratorii, sau cu bacili gramnegativi proveniți din infecții urinare, situație în care calea parcursă poate fi ascendentă. Abcesul poate rămâne limitat la rinichi, fără comunicare cu caliciile, dar deseori interesează și țesuturile perirenale.

Diagnosticul clinic este sugerat de un sindrom infecțios general sever (febră, frisoane etc.) însoțit de dureri și contractură lombară unilaterală, cu urine de aspect normal. Abcesul renal se poate goli în calicii, determinând apariția bruscă a unei piurii. Rareori evoluția se face spre cronicizare.

Radiografia depistează ștergerea marginii mușchiului psoas, devierea coloanei spre partea lezată și, uneori, prezența unei opacități difuze perirenale. Urografia poate evidenția o eliminare întârziată sau absentă a substanței de contrast. Arteriografia și scintigrafia renală pot depista prezența unei zone nefuncționale.

Există o leucocitoză foarte importantă, cu polinucleoză, VSH mult crescută. Urina poate conține uneori hematii, leucocite și numeroase bacterii. Puncționarea perirenală poate permite extragerea de puroi.

Terapia principală se face cu antibiotice bactericide (oxacilină + gentamicină) în doze mari (vezi subcap. „Septicemiile“) și prelungite până la vindecarea clinică și radiologică. Uneori, mai ales în abcesele perinefretice, este necesar drenajul chirurgical.

Se adaugă un tratament simptomatic, hidratare etc.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- * * * — Renal carbuncle, *Brit. med. J.*, 1973, 3, 63.

NEUROINFECȚIILE ȘI NEUROINTOXICAȚIILE INFECȚIOASE

Neuroinfecțiile sînt boli relativ frecvente la toate vîrstele, mai ales la copii. Ele apar sporadic sau epidemic, au o gravitate variabilă, deseori mare, cu mortalitate și posibile sechele definitive importante. Infecția afectează meningele, creierul, măduva și rădăcinile nervilor spinali, fie *primar* și preponderent, fie *secundar*, în cadrul sau după unele infecții extranervoase (vaccina, hepatita virală etc.). Ele au o etiologie foarte variată, mai frecvent virusuri, dar și bacterii, rickettsii, fungi, paraziți.

Unele boli *neurologice cronice*, considerate anterior ca fiind degenerative, cu o etiologie necunoscută, recunosc actualmente o etiologie virală. Așa sînt panencefalita sclerozantă subacută (encefalita cu incluzii), leucoencefalopatia progresivă multifocală, boala Creutzfeldt—Jakob, encefalita progresivă rubeolică, poate și unele cazuri de scleroză multiplă.

Alte boli neurologice nu sînt produse printr-o infectare directă a sistemului nervos, dar acesta este *lezat*

postinfecțios sau postvaccinal prin mecanisme complexe, incluzînd pe cel imunologic.

În alte boli neurologice, cum sînt polinevritele și cele mai multe cazuri de scleroză multiplă, *infecțiile au un rol necunoscut, dar posibil*.

Un domeniu foarte important este acela al *neuroinfecțiilor intrauterine*, care sînt responsabile de marea majoritate a sechelelor neuropsihice de toate gradele.

În sfîrșit, alte boli neurologice sînt produse de *toxinele* secretate de bacterii care nu invadează direct sistemul nervos: difteria, tetanosul, botulismul.

Diagnosticul neuroinfecțiilor comportă 2 etape care pot fi parcurse deseori rapid, una după alta (infecțiile bacteriene și fungice), dar alteori doar mult distanțate (neurovirozele).

Prima etapă este a *diagnosticului de boală*: meningită, encefalită, infecție cerebrală în focar, mielită. Examenul neurologic este capital în determi-

narea topografiei anatomice a leziunilor. Important este faptul că aspectele clinice nu variază mult în raport cu etiologia și că același agent infecțios poate determina localizări variate.

A doua etapă este *precizarea etiologiei* cu ajutorul laboratorului. În infecțiile bacteriene, etiologia poate fi precizată prin metode simple, rapide și foarte eficiente în ceea ce privește orientarea terapiei cauzale. Precizarea etiologiei virale este mult mai dificilă, lentă, nu întotdeauna posibilă și cu eficiență practică limitată.

Terapia este *etiologică* în infecțiile bacteriene și în cele fungice și rareori în cele virale. Ea se face cu antibiotice și chimioterapice, la care se adaugă — în unele cazuri — și terapia chirurgicală. În celelalte cazuri, terapia principală este *nespecifică*, vizînd combaterea edemului cerebral și menținerea funcțiilor vitale pînă la autorezolvarea bolii. Tratamentul sechelelor este în general dificil și de eficiență limitată.

În unele neuroinfecții, mai ales în poliomielită, există o foarte eficientă profilaxie specifică imunologică.

12.1. MENINGITELE

Meningitele reprezintă un capitol de patologie cu o remarcabilă uniformitate calitativă a manifestărilor clinice care sînt variabile mai mult din punct de vedere cantitativ. Ele au, însă, o foarte mare variabilitate în ceea ce privește etiologia (tabelul 12.1.), prognosticul și terapia.

Ele sînt de cele mai multe ori expresia infectării leptomeningelor pe cale hematogenă, limfatică sau directă prin traumatism, intervenție chirurgicală sau puncție. Reacțiile menin-

giene de vecinătate (satelite) sînt produse prin inflamație (dar nu infectare — cel puțin într-o primă fază) datorită prezenței unui focar infecțios adiacent (otomastoidită, sinuzită, tromboflebită, abces sau tuberculom cerebral, spondilită septică). Alte reacții meningiene apar în unele infecții sistemice cu tropism meningian secundar (encefalite, rickettsioze, sifilis, unele infecții streptococice, pneumonii bacteriene), în unele procese imunologice postinfecțioase (vaccină, rujeolă), sau postvaccinal, după aplicarea de vaccinuri mai ales atenuate, dar și inactivate.

Există însă și numeroase *cauze neinfecțioase* de afectare meningiană — clinică și de laborator — care au însă o incidență mai mică: hemoragii meningiene prin ruptură vasculară sau de anevrism (unele sînt totuși virale!), tromboflebite aseptice, neoplasme cerebrale sau medulare, leucemii, limfoame și reticuloze maligne, boli de țesut conjunctiv, sarcoidoză, boala Behçet, Harada, Vogt-Koyanagi, hipersensibilizări (boala serului), boli periodice ș.a.

Diagnosticul meningitelor se pune prin metode complexe — clinice, paraclinice și de laborator (tabelul 12. II.) — care trebuie parcurse cît mai repede.

Prima etapă este aceea a *diagnosticului de boală* care se pune clinic prin căutarea și depistarea *sindromului meningian*. Aceasta cuprinde unele *simptome* (fotofobie, rahialgii și manifestările datorate hipertensiunii intracraniene: cefalee, vărsături, uneori bradicardie și tensiune arterială crescută, convulsii, comă), precum și extrem de importante *semne de iritație meningiană* (redoarea cefei, semnul Kernig, Brudzinski, Lasègue, al trepidului). Semnole meningiene lipsesc deseori

Tabelul 12.1.

Etiologia meningitelor infecțioase

Vârsta	Virusuri		Bacterii		Fungi Foarte rar	Protozoare Excesiv de rar	Metazoare (helminți) Foarte rar
	Frevent	Rar	Frevent	Rar			
Adulți, copii mari	Enterovirusuri: Coxsackie A, B Echo Myxovirus parotitidis	Choriomeningita limfocitară Herpes simplex tip 2/1 Poxvirus officinalis (Vaccina) Varicella-Zoster Epstein-Barr Rujeolă Myxovirus in- fluenzae Togavirusuri (cele mai multe arbovi- rusuri) Rujeolă Hepatite virale Altele	Neisseria menin- gitalis Streptococcus pneu- moniae	Leptospira sp. Haemophilus influen- zae Streptococcus sp. Listeria monocyto- genes Staphylococcus aureus Pseudomonas aeru- ginosa Escherichia coli Klebsiella pneumoniae Mycobacterium tuber- culosis Treponema pallidum Acinetobacter sp. (Mima) Chlamidii (psittacoză etc.)	Criptococcus neoformans Candida albicans Aspergillus sp. Altii	Hartmanella sp. Naegleria sp. Toxoplasma gondii	Trichi- nella spiralis Altele
Sugari, copii mici	Idem	Idem	Haemophilus in- fluenzae Bacili enterali gramnegativi Streptococcus pneu- moniae Neisseria menin- gitalis	Streptococcus grupa A, B Listeria monocytogenes Mycobacterium tuber- culosis Staphylococcus aureus Leptospira sp. Altele	Idem	—	—
Non-născuți	—	Enterovirusuri Altele	Escherichia coli Klebsiella-Entero- bacter Alți bacili gram- negativi enterali Listeria monocy- togenes Streptococcus grupa A sau B	Streptococcus pneumo- niae Haemophilus influen- zae Neisseria meningitidis Staphylococcus aureus Altele	—	—	—

la nou-născuți și sugari. Bombarea fontanelor atrage adesea atenția asupra posibilor meningite, dar ea poate fi și expresia unei hipertensiuni intracraniene benigne determinată de letrocielină administrată pentru diverse motive. Somnole meningiene mai pot lipsi la obezi, bătrâni, în meningitele virale și leptospirale ușoare și în cele bacteriene închistate primitiv.

Sindromul meningian clinic poate fi mimat — *meningism* sau *pseudomeningită* — de mialgii, rahialgii din cadrul unor reumatisme, traumatisme sau boli febrile diverse cu curbatură, radiculite, în toate aceste cazuri L.C.R. fiind însă nemodificat.

La sindromul meningian, se adaugă de cele mai multe ori un disorot *sindrom encefalitic difuz* (datorit edemului cerebral subiacent sau — mai ales — complicațiilor ca: abcese, sufuziuni subdurale) și *semne de focar* (paralizii, tulburări piramidale, extrapiramidale, cerebeloase etc.). Prezența *paraliziiilor de tip periferic* este desori expresia unei neuroinfecții paralitice, produsă de enterovirusuri de obicei (virusurile Coxsackie, Echo, poliomiolitice), dar și de alte virusuri (urlian, Arbo, herpetic), de nevritite intra- sau postinfecțioase (tusea convulsivă, rujeola), de vaccinuri (antivariolice, antirabice, antipoliomiolitice, antituse convulsivă) sau de cauze neinfecțioase.

Meningitele seroase virale și cele leptospirale pot fi — chiar la adult — însoțite doar de semne minime de iritație meningiană sau pot fi chiar lipsite de acestea. Doar puncția rahidiană poate stabili diagnosticul corect de meningită benignă în unele dintre bolile febrile acute nediferențiate.

Examenul complet al bolnavului are cea mai mare importanță în sugerarea

unor anumite etiologii, în depistarea unor boli de fond sau asociate, declanșatoare sau agravante și a unor complicații. Evaluarea globală a cazului permite alegerea terapiei complexe optime, în funcție de gravitatea și particularitățile acestuia.

Vârsta este un element important în orientarea diagnosticului etiologic, în funcție de incidența preferențială a diferitelor bacterii (tabelul 12.I.).

Anamneza poate depista situații care pledează în favoarea pneumococului (pneumonii, otite, sinuzite, meningite repetate), a stafilococului (stafilococie a feței, furunculoză), a microorganismelor rare (bacterii, fungi) sau a etiologiei multiple (boli sau tratamente imunodeprimante, infecții, malformații sau traumatisme craniene/vertebrale, explorări sau intervenții neurochirurgicale).

Semnele neurologice sînt aproape constant însoțite de un *sindrom infecțios general*: febră, frisoane, curbatură, astenie, inapetență, iritabilitate, alterarea de intensitate variabilă a stării generale.

Starea generală are foarte mare importanță în depistarea meningitelor la *nou-născuți*, vîrstă la care semnele de iritație meningiană lipsesc sau sînt minime. Uneori sugarii cu meningită au o stare septicemică, iar alteleori doar febră mică sau chiar hipotermie, anorexie, iritabilitate inexplicabilă. Cefaleea este sugerată de faciesul încruntat și de mișcarea frecventă a mâinilor către cap. Vărsăturile — care pot apărea precoce sau mai târziu, odată cu somnolența, convulsiile, coma, opistotonusul — pot duce la deshidratare care împiedică caracteristica bombare precoce a fontanelor. La cea mai mică suspiciune de meningită, puncția rahidiană este

la nou-născuți și sugari. Bombarea fontanelei atrage adesea atenția asupra posibilei meningite, dar ea poate fi și expresia unei hipertensiuni intracraniene benigne determinate de tetraciclină administrată pentru diverse motive. Semnele meningiene mai pot lipsi la obezi, bătrâni, în meningitele virale și leptospirale ușoare și în cele bacteriene închistate primitiv.

Sindromul meningian clinic poate fi mimat — *meningism* sau *pseudomeningită* — de mialgii, rahialgii din cadrul unor reumatisme, traumatisme sau boli febrile diverse cu curbatură, radiculite, în toate aceste cazuri L.C.R. fiind însă nemodificat.

La sindromul meningian, se adaugă de cele mai multe ori un discret *sindrom encefalitic difuz* (datorit edemului cerebral subiacent sau — mai ales — complicațiilor ca: abcese, sufuziuni subdurale) și *semne de focar* (paralizii, tulburări piramidale, extrapiramidale, cerebeloase etc.). Prezența *paraliziilor de tip periferic* este deseori expresia unei neuroinfecții paralitice, produsă de enterovirusuri de obicei (virusurile Coxsackie, Echo, poliomielitice), dar și de alte virusuri (urlian, Arbo, herpetic), de nevraxite intra- sau postinfecțioase (tusea convulsivă, rujeola), de vaccinuri (antivariolic, antirabic, antipoliomielitic, antituse convulsivă) sau de cauze neinfecțioase.

Meningitele seroase virale și cele leptospirale pot fi — chiar la adult — însoțite doar de semne minime de iritație meningiană sau pot fi chiar lipsite de acestea. Doar puncția rahidiană poate stabili diagnosticul corect de meningită benignă în unele dintre bolile febrile acute nediferențiate.

Examenul complet al bolnavului are cea mai mare importanță în sugerarea

unor anumite etiologii, în depistarea unor boli de fond sau asociate, declanșatoare sau agravante și a unor complicații. Evaluarea globală a cazului permite alegerea terapiei complexe optime, în funcție de gravitatea și particularitățile acestuia.

Vîrsta este un element important în orientarea diagnosticului etiologic, în funcție de incidența preferențială a diferitelor bacterii (tabelul 12.I.).

Anamneza poate depista situații care pledează în favoarea pneumococului (pneumonii, otite, sinuzite, meningite repetate), a stafilococului (stafilococie a feței, furunculoză), a microorganismelor rare (bacterii, fungi) sau a etiologiei multiple (boli sau tratamente imunodeprimante, infecții, malformații sau traumatisme craniene/vertebrale, explorări sau intervenții neurochirurgicale).

Semnele neurologice sînt aproape constant însoțite de un *sindrom infecțios general*: febră, frisoane, curbatură, astenie, inapetență, iritabilitate, alterarea de intensitate variabilă a stării generale.

Starea generală are foarte mare importanță în depistarea meningitelor la *nou-născuți*, vîrstă la care semnele de iritație meningiană lipsesc sau sînt minime. Uneori sugarii cu meningită au o stare septicemică, iar alteori doar febră mică sau chiar hipotermie, anorexie, iritabilitate inexplicabilă. Cefaleea este sugerată de faciesul încruntat și de mișcarea frecventă a mîinilor către cap. Vărsăturile — care pot apărea precoce sau mai tîrziu, odată cu somnolența, convulsiile, coma, opistotonusul — pot duce la deshidratare care împiedică caracteristica bombare precoce a fontanelei. La cea mai mică suspiciune de meningită, puncția rahidiană este

obligatorie, fără a aștepta instalarea sindromului meningian. La sugarii mai mari și copii, diagnosticul este mai ușor.

Șocul este mai frecvent întâlnit în meningococemie și la sugarii deshidratați, hipotermici, unde poate fi singurul element de suspiciune a unei meningite.

Prezența unei erupții, congestive la început, apoi cu aspect peteșial, de diferite mărimi (punctiforme sau mai mari) pe extremități și trunchi, sau purpură generalizată, cu placarde mari echimotice cu bule (*purpura fulminans*), uneori asociată cu șoc (sindromul Waterhouse-Friederichsen) evocă etiologia meningococică. Mai rar, erupțiile sînt prezente și în meningitele grave pneumococice sau stafilococice, precum și — sub forma a foarte puține pete purpurice — în gonococemie. Exanteme discrete, la care se adaugă uneori și enanteme faringiene, sînt întâlnite în unele meningite enterovirale. Asocierea icterului sugerează leptospiroza. Prezența *mono/poliartritelor* sugerează etiologia meningococică sau gonococică.

Această primă etapă stabilește de obicei în primul rînd interesarea meningiană, sugerînd doar uneori o anumită etiologie. Importanța sa practică este însă foarte mare, deoarece ea declanșează investigațiile obligatorii ulterioare, dintre care principala este puncția rahidiană.

A doua etapă este aceea a *diagnosticului etiologic prezumtiv*, realizat prin puncția rahidiană și prima parte a examenului complex al L.C.R. (tabelul 12.III.). Aceste elemente pot să orienteze diagnosticul spre una din cele 3 grupe etiologice principale care necesită atitudini terapeutice total diferite: *meningitele purulente bacteriene*

care au o evoluție acută sau supra-acută și necesită o terapie etiologică de urgență, *meningitele seroase*, de cele mai multe ori benigne, și *meningita tuberculoasă* cu evoluție progresiv agravantă. *Meningitele amibiene* pot constitui o a 4-a categorie care este foarte rar întâlnită, dar cu evoluție foarte rapidă și gravă.

Sindromul de meningită seroasă, denumire mai corectă decît altele, echivalente în mare măsură, dar nu identice total (meningită limfocitară benignă, aseptică, cu lichid clar), nu constituie de obicei decît un diagnostic de etapă, orientativ, care trebuie completat apoi cu precizarea etiopatogeniei. El constă în asocierea manifestărilor: febră, sindrom meningian puțin pronunțat, L.C.R. clar sau foarte ușor opalescent, cu cîteva zeci sau sute de celule nucleate/mm³ și constante biochimice puțin alterate (tabelul 12.III.). Evoluția este de cele mai multe ori benignă. Meningitele seroase necesită doar o terapie simptomatică și uneori antiinflamatorie nespecifică. Etiologia lor este în cca 95% dintre cazuri virală sau leptospirală, dar diferite alte etiologii infecțioase și neinfecțioase pot produce aspecte clinice asemănătoare (tabelul 12.IV.). Diagnosticul etiologic prezumtiv poate fi făcut într-o parte din cazuri pe baza unor criterii epidemiologice și clinice (tabelul 12.V.), dar el poate fi precizat doar prin examene complexe paraclinice și de laborator care pot orienta optim terapia în meningitele seroase cu prognostic sever (meningitele tuberculoase, sifilitice, fungice, de vecinătate a unor procese infecțioase sau proliferative intracraniene etc.).

Hemoragia subarahnoidiană (rup-tură de vas sau de anevrism, menin-

Tabelul 12.III.

Diagnosticul diferențial al meningitelor infecțioase

Manifestări		Tipul meningitelor			
		Bacteriană purulentă	Seroasă, aseptică (virală, leptospirală)	Tuberculoasă, micotică	Amibiană
Clinice					
Debut		brusc	insidios (brusc)	insidios	brusc
Stare generală		mult și rapid alterată	puțin (mult) alterată	progresiv alterată	rapid și mult alterată
Febră		mare	moderată (mare)	progresivă	mare
Sindrom meningian		foarte accentuat (adulți)/ absent (nou-născuți, sugari)	puțin accentuat/ absent	progresiv accentuat	foarte accentuat
Sindrom encefalitic		moderat (accentuat uneori)	foarte discret/ absent	progresiv	intens
Paralizii		rareori	nu	frecvent: nervi cranieni, vezicale	nu
LCR					
Aspect		rapid purulent	clar (opalescent)	clar (opalescent)	purulent-hemoragic, brun
Reacția: Pandy (normal: negativă)		+++	+ / +++	+++	+++
Văl (normal: absent)		nu, coagul gros uneori	nu	văl fin deseori	nu, uneori coagul
Celule nucleate	Număr (normal: 1—8/mm ³)	> 1 000. Uneori doar zeci/sute, dar cu o cantitate imensă de pneumococi/meningococi care tulbură L.C.R.	sute (uneori 1 000—2 000 l)	sute	mii
	Tip	polinucleare peste 98%	mononucleare polimorfe peste 95%; în prima zi — posibil — polinucleare 60—70%	limfocite 90—95%, polinucleare 5—10%	polinucleare, hematii
Microorganisme	Frotiuri	bacterii prezente (absente)	absente	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> prezent (absent), fungi	preparat uned, frotiuri colorate Giemsa
	Culturi	rapid pozitive (uneori negative)	negative, pe medii uzuale; foarte lent pozitive (negative), în condiții speciale	lent pozitive (negative), pe medii speciale	posibil pozitive, pe medii artificiale, culturi de țesuturi

(Continuare) Tabelul 12.III.

Manifestări	Tipul meningitel			
	Bacteriană purulentă	Seronsă, aseptică (virală, leptospirală)	Tuberculoasă, micotică	Amibiană
Proteine (normal: 15—45 mg/ 100 ml)	> 40 mg (100—500)	în 80% din cazuri, normale/ușor cres- cute; în 20% din cazuri, > 100 mg	> 100 (500) mg	> 100 mg
Glucoză (normal: 45—60 mg/ 100 ml, egală cu circa 50% din gli- cemia concomitentă)	< 40 mg (mai mică decît 50% din gli- cemia concomiten- tă)	în 85% din cazuri, normală; în 15% din cazuri, ușor cres- cută	< 40 mg (mai mică decît 50% din glicemia concomitentă)	< 40 mg
Cloruri (normal: 700— 740 mg/100 ml)	< 700 mg	normale	< 700 mg	?
Alte produse pato- logice Singo	hemoculturi	cultivarea lepto- spirelor, virusurilor (excepțional), sero- logie pentru lepto- spire, virusuri	—	uneori amibe (excepțional)
Materii fecale	—	coproculturi pentru enterovirusuri	—	—
Urină	—	culturi pentru lep- tospire (rar), evi- dențiere de viru- suri (excepțional)	—	—
Spută	—	—	Evidențiere de <i>Mycobacterium</i> <i>tuberculosis</i> , fungi	—
Biopsie hepatică	—	—	granuloame tu- berculoase, fun- gice	uneori amibe (excepțional)

gite hemoragice) se traduce prin aspectul hemoragic omogen al L.C.R. care este incoagulabil. Uneori aspectul este doar *xantocrom*: hemoragiile mici, mai vechi, tromboflebitele cerebrale, meningitele tuberculoase. *Hemoragiile accidentale punționale* sînt de obicei mici (lichidul se clarifică după scurgerea unei mici cantități).

Rareori ele sînt mai mari, situație în care singele coagulează în 25—30 de minute în L.C.R. recoltat.

Diagnosticul etiologic prezumtiv de etapă, completat prin examenul de laborator al L.C.R., are o foarte mare importanță practică deoarece el decide atitudinea terapeutică imediată în toate cazurile în care bacterioscopia

Tabelul 12.IV.

Etiologia meningitelor seroase (incidența relativă)

Virusuri	Infecțioase				Postvaccinale, postinfecțioase, parainfecțioase	Neinfecțioase
	Bacterii	Fungi	Protozoare	Helminți		
Enterovirusuri: Echo +++ Coxsackie +++ Poliomielită ±	<i>Lepptospira</i> sp. ++ <i>Treponema pallidum</i> ± <i>Mycobacterium tuberculosis</i> + <i>Haemophilus influenzae</i> și alte bacterii (la începutul bolii, sau după tratament incomplet cu antibiotice) +++ Clamidii (psitacoza, boala ghearelor de pisică) ± Rickettsii ±	<i>Cryptococcus neoformans</i> ± <i>Candida albicans</i> ± <i>Histoplasma capsulatum</i> ± Alții ±	<i>Hartmannella</i> sp. ± <i>Naegleria</i> sp. ± <i>Toxoplasma gondii</i> ±	<i>Trichinella spiralis</i> ± Alții ±	Postvaccinale: variola + rabie + pertussis ± gripă ± Postinfecțioase rujeolă ± rubeolă ± varicelă ± variola ± Supurații de vecindătate (craniene, spinale) + (+++)	Alergice: boala serului ± antibiotice ± alte droguri ± Tumori cerebrale ++ Tromboflebite cerebrale + (+++) Leucemii ± Intoxicații exogene (plumb etc.) ± Chimice (injecții intrarahidiene): mer + substanțe de contrast + alte droguri + Traumatice: operații neurochirurgicale + valve pentru hidrocefalie ±
Mixovirusuri: <i>Myxovirus parotidis</i> ++ Virusul rujeolos ± <i>Myxovirus influenzae</i> ±						
Herpesvirusuri: <i>Herpesvirus simplex</i> + (+ +) <i>Varicella-Zoster</i> ± Epstein-Barr ± Citomegalic ± <i>Arenavirusuri</i> (Tacă-ribe — LCM): Virusul choriomeningitei limfocitare +						
Togavirusuri: Arbo (aliavirusuri, flavivirusuri) ± Bubeola ±						
Altele: Hepatitele virale ±						

Tabelul 12.V.

Elemente epidemiologice și clinice de diagnostic diferențial etiologic al meningitelor seroase
infecțioase și neinfecțioase

Criterii orientative	Bolă/etiologie sugerată
Epidemiologice	
Incidența sezonală vară-toamnă toamnă-iarnă-primăvară	enterovirusuri, leptospire, arbovirusuri, meningită amibiană (<i>Hartmannella</i> , <i>Naegleria</i>) oreion, mononucleoză infecțioasă, coriomeningită limfocitară oreion, enterovirusuri, tuberculoză, trichinoză
Proveniența din focare (oreion, boli febrile, atipice, tuberculoză, trichi- noză)	leptospiroză, coriomeningită limfocitară, toxoplas- moză leptospiroze, meningite amibiene
Contact cu animale	
Baie în ape naturale	
Clinice	
Imunodeprimare (boli severe de fond, iatrogenă)	meningite micotice, listerioză
Curbatura accentuată, mialgii, lomb- algii	leptospiroză, trichinoză, Cocksackie, poliomielită
Exanteme	Echo, meningită herpetică, mononucleoză infecțioasă, rickettsioze, leptospiroze, Cocksackie, boli eruptive majore leptospiroză, trichinoză, rickettsioze mononucleoză infecțioasă, Cocksackie, Echo mononucleoză infecțioasă, leptospiroză, hepatite vi- rale acute mononucleoză infecțioasă, Echo mononucleoză infecțioasă coriomeningită limfocitară
Congestie conjunctivală	
Enanteme	
Icter	
Adenopatii	
Splenomegalie	
Infecție respiratorie recentă	
Infiltrate pulmonare	leptospiroză, psitacoză, coriomeningită limfocitară, tuberculoză, micoză, mononucleoză infecțioasă tromboflebite intracraniene oreion
Avort septic, septicemii	
Determinări pe glandele salivare, testi- cule, pancreas, ovare, tiroidă	meningită recurentială Mollaret meningită tuberculoasă, meningoencefalite virale meningită tuberculoasă enterovirusuri
Recurența meningitei	
Paralizii: de nervi cranieni vezicală de tip neuron motor periferic	meningoencefalite primare (arbovirusuri, herpes etc.), tumori, tromboflebite cerebrale meningite/reacții meningiene de vecinătate
Sindrom encefalitic difuz / cu semne de focar	
Focare supurative de vecinătate (oto- mastoidiene, abces cerebral, spondilite supurate etc.).	

nu permite evidențierea rapidă a unor bacterii.

A 3-a etapă este aceea a precizării etiologiei meningitelor prin completarea examenului complex de laborator al L.C.R.

Etiologia meningitelor bacteriene poate fi de obicei foarte rapid stabilită prin evidențierea agentului respectiv de frotiurile din sediment. În alte cazuri, precizarea se face după 18—24 de ore prin pozitivarea culturilor.

Meningitele tuberculoase și fungice pot fi uneori diagnosticate etiologic imediat prin examenul microscopic al L.C.R., dar de multe ori numai tardiv, prin culturi. Diagnosticul etiologic al meningitelor virale se poate face în cca 75% din cazuri, dar mult mai greu, prin metode virusologice și serologice complexe. Interesul lor practic este redus, deoarece nu există o terapie etiologică, iar evoluția este de cele mai multe ori spontan benignă.

Examenul complex de laborator al L.C.R. este capital în precizarea etiologiei. Clinicianul trebuie să cunoască unele detalii tehnice de laborator absolut necesare pentru creșterea calității diagnosticului (fig. 12.1. și 12.2.).

Puncția rahidiană se face fără nici o întârziere în orice suspiciune de meningită, la nou-născuți și sugari chiar în cazul unor elemente foarte reduse de suspiciune. Singura contraindicație a puncției o constituie procesele înlocuitoare de spațiu subtentorial care pot prilejui accidente grave prin angajarea bulbului în gaura occipitală. Anamneza, examenul neurologic atent și examenul fundului de ochi elimină de cele mai multe ori acest risc. În cazul în care puncția s-a făcut totuși, se aplică imediat un tratament depletiv (furosemid intravenos 160–240 mg, glicerină 60 ml *per os* repetat de 3 ori pe zi, manitol 20% 250 ml intravenos etc.) și se trimite urgent bolnavul într-un serviciu de neurochirurgie.

Tehnica puncției lombare/suboccipitale, sau — în cazuri speciale, ventriculare, include obligatoriu toate precauțiile de asepsie. Ea se practică preferabil la bolnavul așezat în decubit lateral.

L.C.R. este examinat macroscopic chiar în cursul puncției și imediat se fac culturi directe pe mai multe medii,

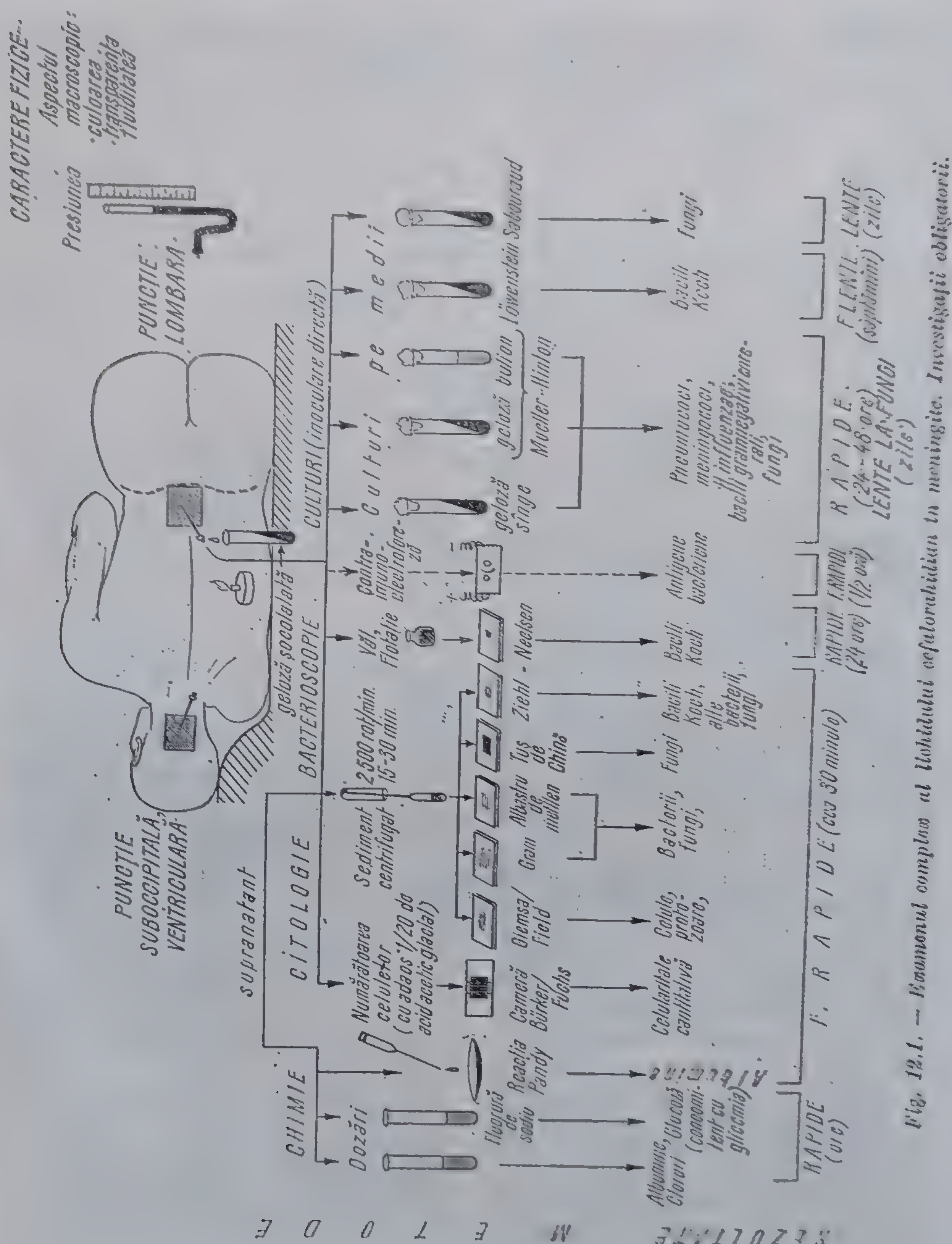
cel puțin pe geloză-singe proaspăt preparată sau și șocolată (prin încălzire la 80°C 10 minute). Transportul la laborator al mediilor inoculate trebuie făcut rapid, și la temperatura de 37°C, dată fiind sensibilitatea mare la variații de temperatură a unor bacterii ca *Haemophilus influenzae* și *Neisseria meningitidis*.

La examinarea culturilor din L.C.R. pe medii uzuale se vor lua în considerare și eventualii bacili grampozitivi difteromorfi care par a fi de contaminare exogenă, ei putând fi în realitate listerii, situație care necesită o terapie energetică condusă după antibiogramă.

În alte două flacoane curate și sterile se recoltează separat L.C.R. pentru investigații în direcția etiologiei tuberculoase, fungice, virale etc. și pentru examene citologice și biochimice.

La laborator, se procedează urgent la **numărătoarea celulelor nucleate în L.C.R.** cu adaos 1/20 (1 picătură la 1 ml) de acid acetic glacial pentru lizarea eventualelor hematii. Dacă lichidul este hemoragic, se face o numărătoare separată a hematiilor (în L.C.R. fără acid acetic) și a leucocitelor (în L.C.R. cu acid acetic), apoi se compară proporția acestora cu aceea a celulelor corespunzătoare din sângele periferic, pentru a diferenția leucocitele inflamatorii de cele ajunse în L.C.R. odată cu sângele pătruns.

Se trece apoi imediat la **examinarea sedimentului** bine centrifugat (2500 rpm, 15–30 de minute), deoarece bacteriile pot fi puține, iar unele (*H. influenzae*) sedimentează greu. Sedimentul **colorat citologic** servește la stabilirea tipului reacției celulare, iar cel **colorat bacteriologic** (pe lame de sticlă noi, și îndelung examinat!) la căutarea bacteriilor, fungilor, proto-



zoarelor. Foarte utilă pare a fi căutarea antigenelor bacteriene în L.C.R. prin *contraimmunoelectroforeză* cu seruri specifice, metodă care furnizează rezultate în cca 1/2 oră.

Pentru *examene virusologice*, L.C.R. poate fi păstrat 24 de ore în refrigerat la -12°C , și îndelungat la -70°C , fiind apoi trimis la laboratorul de specialitate. Se trimite de asemenea

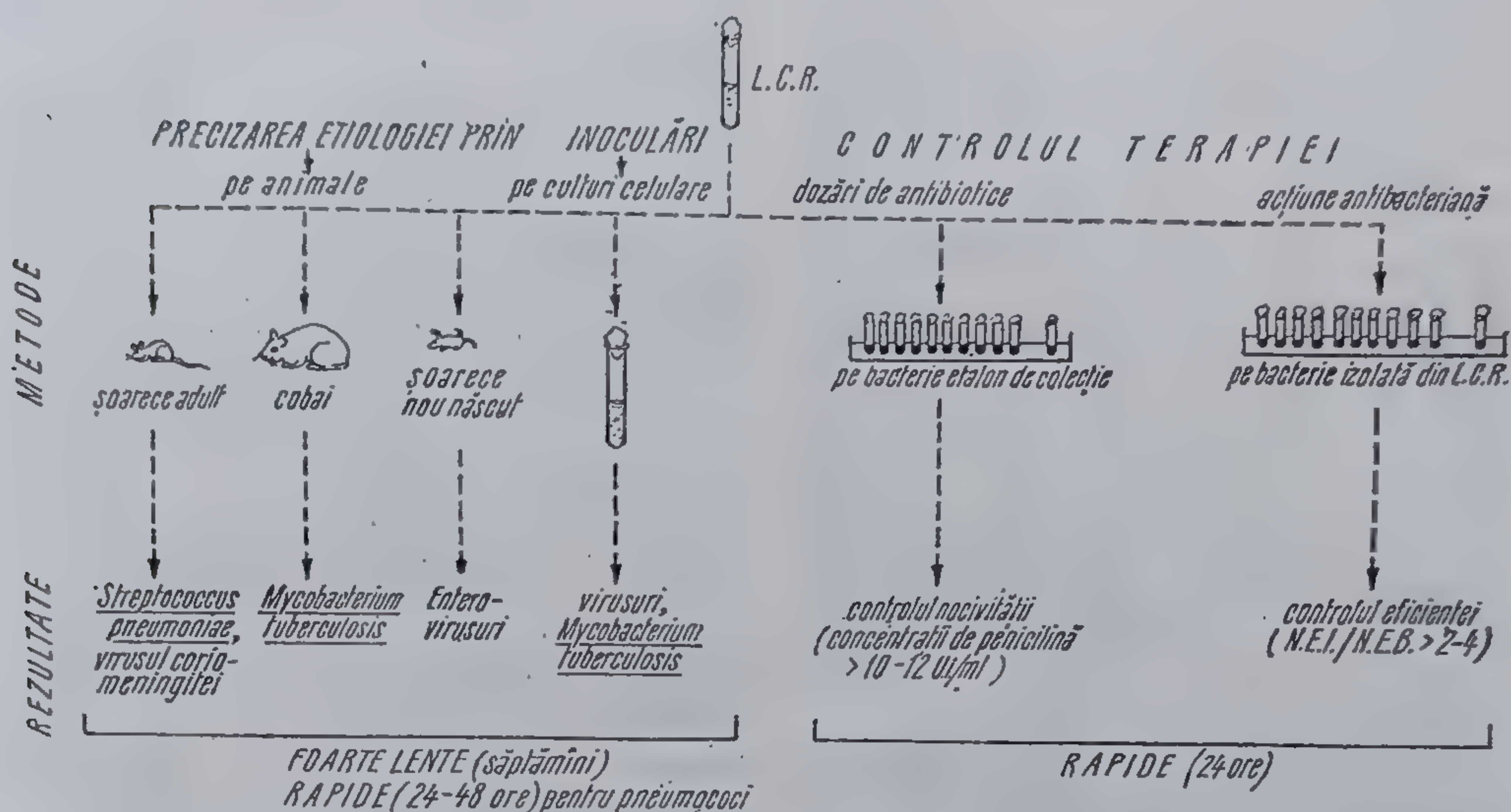


Fig. 12.2. — Examenul complex al lichidului cefalorahidian în meningite. Investigații facultative.

Tot extemporaneu se efectuează *reacția Pandy*, orientativă în aprecierea proteinorahiei.

În caz de suspiciune a etiologiei tuberculoase, se recoltează L.C.R. și în alte 2 flacoane sterile, pentru cercetarea *M. tuberculosis* în vâl și prin metode de concentrare. În suspiciunea de infecție fungică, se face din sediment și un preparat umed cu tuș de China.

Supranatantul este folosit pentru *dozări chimice*, investigații care nu sînt foarte urgente. Glicorahia, făcută în paralel cu dozarea glucozei în sînge, trebuie lucrată imediat sau pe L.C.R. conservat pe fluorură de potasiu, pentru împiedicarea glicolizei.

3 probe succesive de fecale și 2 de sînge (la 10—14 zile interval).

În meningitele purulente se vor face întotdeauna *hemoculturi* care sînt frecvent pozitive în meningitele cu *H. influenzae*, pneumococi, meningococi, bacili gramnegativi. Se va încerca și evidențierea bacteriilor în eventualele elemente eruptive. În suspiciunea de meningită tuberculoasă se vor face radiografii pulmonare, examen genital, examenul fundului de ochi (pentru depistarea rarilor, dar foarte sugestivilor tuberculi coroidieni) și se va căuta *M. tuberculosis* în spută, lichidul de spălătură gastrică sau bronșică, urină, sînge menstrual și în biopsia hepatică (poate evidenția și folioli tuberculoși caracteristici).

Cîteva meningite au unele particularități ale diagnosticului.

Meningoencefalitele amibiene primare sînt boli rare (mai curînd, cu incidența puțin cunoscută), dar aproape totdeauna mortale, produse de amibe — care trăiesc libere în natură — din genul *Hartmanella* (*Acanthamoeba*) și *Naegleria*. Boala apare cam la 7 zile după îmbăiere în ape naturale sau chiar în bazine. Diagnosticul se pune pe aspectul purulent-hemoragic brun al L.C.R., absența bacteriilor și evidențierea microscopică (cu obiectivul $\times 10$ și $\times 40$), preferabil în contrast de fază și pe o lamă încălzită la $34-37^{\circ}\text{C}$, a unor trofozoiti de $6-10\ \mu\text{m}$, mobili prin emiterea unor pseudopode. Frotiurile colorate Gram pot evidenția amibe. Se pot face culturi pe medii artificiale sau pe culturi celulare și inoculări intracerebrale la șoarece.

Meningitele fungice sînt rare. Cea mai cunoscută este produsă de *Cryptococcus neoformans* și apare mai ales la bolnavi cu boli limfoproliferative, sarcoidoză, diabet zaharat, dar și la persoane sănătoase anterior. Sindromul meningian este însoțit des de manifestări neurologice de focar, datorită determinărilor cerebrale concomitente, și evoluează subacut, uneori cu remisiuni. Diagnosticul etiologic este precizat prin găsirea în L.C.R. — cu aspect de meningită seroasă — a fungilor caracteristici, înconjurați de o capsulă groasă, evidențiabili prin examenul sedimentului umed cu tuș de China, sau prin cultivare pe mediul Sabouraud pe care coloniile apar după 1—2 săptămîni. La $1/4-1/3$ dintre cazuri fungii pot fi izolați și din urină și sînge.

Meningitele purulente recidivante sînt de obicei pneumococice și apar la persoanele cu fistule traumatico

care permit L.C.R. să se scurgă prin nas sau ureche, la persoanele cu defecte congenitale craniocerebrale sau la cele cu infecții cronice sinuzale sau craniene. Boala începe brusc, bolnavul intrînd deseori rapid în comă, iar L.C.R. este purulent și are numeroși pneumococi.

Meningitele bacteriene parțial tratate cu antibiotice în mod intempestiv pot pune probleme grele de diagnostic, putînd să fie confundate cu meningitele nebacteriene. Proportia de celule mononucleare poate fi mare, glicorahia și proteinorahia pot fi modificate. Culturile pot fi fals negative (mai ales pentru *H. influenzae*), iar bacteriile grampozitive pot apărea fals gramnegative. Repetarea puncției rahidiene după 8—12 ore permite adeseori constatarea unor modificări ulterioare mai caracteristice, metodă foarte folositoare în orice caz de suspiciune de etiologie bacteriană.

Meningitele virale se investighează virusologic doar în scop științific. Virusurile pot fi izolate din materii fecale, L.C.R., țesut nervos. Se asociază întotdeauna examenul serologic — cu virusul izolat și/sau cu diverse virusuri de colecție — în cel puțin 2 probe de sînge recoltate la 10—14 zile interval. Semnificative sînt creșterile de titruri de cel puțin 4 ori.

Meningita multirecurentială Molaret, produsă de un virus neclasificat, se caracterizează prin mai multe episoade de meningită benignă cu lichid opalescent sau tulbure. Celulele nucleate din L.C.R. — de obicei mai puține de $1\ 000/\text{mmc}$, dar uneori cîteva mii — sînt în primele 12—24 de ore, în părți aproximativ egale, celule endoteliale mari și leucocite (polinucleare și limfocite). După 24 de

ore, celulele endoteliale dispar. Numărul total al celulelor nucleate se reduce la $1/2-1/3$, ele fiind reprezentate de numeroase limfocite și puține polinucleare intacte. Glicorahia este normală, iar proteinorahia este doar puțin crescută.

Meningitele leptospirale se diagnostichează etiologic mai ales prin reacții serologice (reacția de fixare a complementului cu un antigen comun și aglutinarea-liză cu antigene specifice de tip) efectuate pe o pereche de seruri recoltate la 10—14 zile interval. Rareori se pot vedea sau izola leptospirele din L.C.R., sînge sau urină alcalinizată, pe medii de cultură sau prin inoculare la pui de cobai înțărcați (vezi subcap. „Leptospirozele”).

Tratamentul meningitelor este foarte variat, în funcție de etiologie, de focarele infecțioase inițiale și de complicații. Este indispensabilă o colaborare strînsă între infecționist, microbiolog, pediatru, neurolog, otorinolaringolog și — uneori — neurochirurg.

12.1.1. TERAPIA ETIOLOGICĂ A MENINGITELOR BACTERIENE

Meningitele bacteriene purulente sau tuberculoase sînt o urgență terapeutică. Antibioticoterapia corectă este hotărîtoare, dar terapia nespecifică și a complicațiilor deține și ea un rol foarte important.

Cîteva principii generale de terapie antibacteriană trebuie bine cunoscute.

a) Alegerea antibioticelor se face în funcție de etiologia precis determinată sau prezumtivă (în funcție de vîrstă, poarta de intrare, aspect clinic etc.), atunci cînd examinarea extemporanee a L.C.R. este neconclu-

dentă. 10—25% din meningitele bacteriene rămîn pînă la sfîrșit de etiologie nedeterminată. În cazurile de etiologie necunoscută, tratamentul nu poate fi îndreptat împotriva tuturor etiologiilor posibile, el va fi dirijat spre cele mai frecvent întîlnite statistic. Terapia inițială se face după indicațiile furnizate de sedimentul din L.C.R. colorat Gram. Terapia definitivă se face în funcție de rezultatul culturilor și antibiogramelor (tabelul 12. VI.). Se preferă în general monoterapia. Asocierile de antibiotice sînt indicate în meningitele cu agent necunoscut — mai ales la sugari — și în cele produse de bacili gram-negativi enterali, în special de *Pseudomonas aeruginosa*. Nu se amestecă antibioticele în același flacon sau seringă.

b) Antagonismul dintre penicilino pe de o parte și cloramfenicol și tetraciline pe de altă parte trebuie avut în vedere, deși el nu constituie întotdeauna o contraindicație absolută a acestor asocieri.

c) Difuziunea în L.C.R. a medicamentelor antibacteriene administrate pe cale generală este un alt criteriu important de selecționare a terapiei (tabelul 12. VII. și 12. VIII.).

Datele indicate în tabele sînt doar orientative, ele variînd mult în funcție de concentrația serică și durata acesteia, precum și de transportul activ și pasiv al antibioticelor în sensul sînge—L.C.R. și invers, foarte diferit în funcție de gradul inflamației meningiene care influențează foarte mult permeabilitatea barierei hematoencefalice. Toxicitatea generală foarte redusă a penicilinelor permite realizarea unor concentrații serice extrem de mari, cu atingerea și în L.C.R. a unor concentrații satisfăcătoare. Antibioticele slab difuzi-

Tabelul 12.VI.

Scheme orientative de antibioticoterapie sistemică a meningitelor, la bolnavi cu funcție renală normală

Nr.	Agent etiologic		Antibiotice	Terapie sistemică		Cale de administrare	Interval între doze (ore)	Durată (zile)
	Sediment L.C.R. colorat Gram	Culturi din L.C.R., sange		Doză/24 ore				
				Adulți (U.I.-mg-g)	Copii (U.I.-mg/kg-locorp)			
1.	Diplococi gram-negativi dispuși în „boabe de cafea” Coci grampozitivi dispuși în lanțuri	<i>Neisseria meningitidis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Streptococcus</i> grupa A, B	Penicilină G sau	6—8 mega U.I.	200 000—300 000 U.I., 100 000—200 000 U.I. la nou-născuți, sugari	i.v. de 2—3 ori, apoi i.m., sau perfuzie i.v. de 3—4 ore în soluții izotone	6 12	7—10
			Ampicilină preferabil asociate cu	4—6 g	150—300 mg	idem	idem	
			Penicilină V sau	2—3 mega U.I.	50 000 U.I.	p.o.	6	
			Probenecid	2(4) g	10 mg	p.o.	6	
			Penicilină G sau	12—20 mega U.I.	400 000—500 000 U.I., 1 000 000 U.I. la nou-născuți, sugari	prima injecție i.v., urmată de perfuzie continuă 1—2 zile apoi i.v./i.m.	0 3—4	
2.	Diplococi grampozitivi dispuși cap la cap, încapsulați	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Ampicilină preferabil asociate cu	10—12 (20) g	300—400 mg, 100—300 mg la nou-născuți până la 2 săptămâni	idem, proaspăt preparată în soluție clorurosodică neutră	idem	10—15 (20)
			Penicilină V sau cu	Ca	la	Nr.	1.	
			Probenecid	Ca	la	Nr.	1.	

1. Bacili gramnegativi	Hemophilus influenzae tip b	Ampicilină sau/urmată de	Ca	Ia	Nr.	2	10-15
4. Bacili gramnegativi	Bacterii enterale; <i>E. coli</i> <i>Salmonella</i> sp. <i>Klebsiella-Enterobacter</i> <i>Serratia</i>	Cloramfenicol asociat eventual cu	4-6 (10) g	75-100 mg, 25-50 mg la nou-născuți și sugari	p.o. (i.m./i.v. la glaucomă 5%, în came)	6	10-15
		Streptomycină sau	3 g (4-5 zile), apoi 1 g	20-40 mg	i.m.	8 (12)	
		Kanamycină	15 mg/kilocorp	15 (30 câteva zile) mg, 10-15 mg la nou-născuți, sugari	i.m., i.v. în perfuzie în soluții izotone	8 (12)	
		Ampicilină sau	Ca	Ia	Nr.	2.	10-15 (20)
		Cloramfenicol asociat eventual cu	Ca	Ia	Nr.	3.	
		Streptomycină sau	Ca	Ia	Nr.	3.	
		Kanamycină sau	Ca	Ia	Nr.	3.	
		Gentamicină sau	5 mg/kg	3-6 mg	i.v. lent (perfuzii în soluții izotone), i.m.	8 (12)	
		Tobramicină sau	4-5 mg/kg	3-5 mg	i.v./i.m.	8 (12)	
		Cotrimoxazol	3 g (2 zile), apoi 2 g	20-50 mg	p.o.	8 (12)	

(Continuare) Tabelul 12.VI.

Nr.	Agent etiologic		Antibiotice	Terapie sistemică		Cale de administrare	Interval între doze (ore)	Durată (zile)
	Sdiment L.C.R. colorat Gram	Culturi din L.C.R., singe		Doză/24 ore				
				Adulți (U.I. — mg — g)	Copii (U.I. — mg/kilo-corp)			
5.	Bacili gramnegativi	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Gentamicină sau	Ca	la	Nr.	4.	21—42
			Tobramicină asociate cu	Ca	la	Nr.	4.	
			Carbenicilină asociată cu	20 (15) — 30 (40) g	300—800 mg	perfuzie i.v. continuă sau discontinuă de 3—4 ore, proas-păt preparate în soluții neutre	0 8—12	
			Probenecid eventual asociată și cu	Ca	la	Nr.	1.	
6.	Bacili gramnegativi	<i>Proteus sp.</i>	Colistină	6 000 000 — 9 000 000 U. (200—300 mg)	500 000 — 1 000 000 U./ 24 ore, 250 000 — 500 000 U./24 ore la nou-născuți, sugari	perfuzie i.v. de 3—4 ore în glucoză 5%	6—8 (12)	21—30
			Carbenicilină asociată cu	Ca	la	Nr.	5.	
			Gentamicină sau	Ca	la	Nr.	4.	
			Tobramicină	Ca	la	Nr.	4.	

7. Necunoscut	Negative, sau până la izolarea agentului (te- rapia inițială)						10—15 (20)
		Ampicilină sau	Ca	la	Nr.	2.	
8. Coci grampozitivi izolați sau dispuși în mici grămezi	Adulți și copii	Penicilină G preferabil aso- ciate cu Peni- cilină V / Pro- benecid	Ca	la	Nr.	2.	15—20
		Ampicilină asociată cu	Ca	la	Nr.	3.	
		Gentamicină sau	Ca	la	Nr.	4.	
		Tobramicină	Ca	la	Nr.	4.	
		Oxacilină sau	6—10 g	100—200 mg, 50—100 mg la nou-născuți, su- gari	Prima injecție i.v., apoi per- fuzie discon- tinuă/continuă în soluții izoto- ne 3—8 zile, apoi i.m. idem	4—6	
	<i>Staphylococcus</i> sp.	Cloxacilină sau, în lipsă,	6—10 g	100—200 mg, 50—100 mg la nou-născuți, sugari	idem	4—6	20—30
		Meticilină preferabil aso- ciate cu	8—12 g	150—200 mg, 70—150 mg la nou-născuți, sugari	idem proaspăt pre- parate în solu- ție cloruro-so- dică neutră	4—6	
		Penicilină V sau	Ca	la	Nr.	1.	
		Probenecid eventual și cu	Ca	la	Nr.	1.	
		Gentamicină sau	Ca	la	Nr.	4.	
		Kanamicină	Ca	la	Nr.	3.	

(Continuare) Tabelul 12.VI.

Nr.	Agent etiologic		Antibiotice	Terapie sistemică		Cale de administrare	Interval între doze (ore)	Durata (zile)
	Sediment L.C.R. colorat Gram	Culturi din L.C.R., stange		Doză/24 ore				
				Adulți (U.I. - mg - g)	Copii (U.I. - mg/kilo-corp)			
9.	Coci grampozitivi dispuși în lanțuri	<i>Streptococcus faecalis</i>	Ampicilină sau	Ca	la	Nr.	2.	10-15
			Penicilină G asociate cu	Ca	la	Nr.	2.	
			Streptomycină sau	Ca	la	Nr.	3.	
			Kanamycină	Ca	la	Nr.	3.	
10.	Bacili grampozitivi	<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampicilină sau	Ca	la	Nr.	1.	15 (20)
			Penicilină G sau	Ca	la	Nr.	1.	
			Cloramfenicol	Ca	la	Nr.	3.	
			Cloramfenicol sau	Ca	la	Nr.	3.	
11.	Bacili gramnegativi	<i>Acinetobacter (Moraxella, Mima polymorpha)</i>	Rolitetracilină (<i>Solvocilin</i>) asociată cu	750 (1 500!) mg	10-15 mg	i.v.	8-12	15-20
			Kanamycină	Ca	la	Nr.	3.	
			Ampicilină asociată cu	Ca	la	Nr.	2.	
			Gentamicină	Ca	la	Nr.	3.	
12.	Coci și bacili grampozitivi și gramnegativi	Floră mixtă	Penicilină G sau	Ca	la	Nr.	1.	20-30
			Ampicilină	Ca	la	Nr.	1.	
13.	Nu se văd bacterii	<i>Leptospira</i> sp. (medii speciale)						7-10

14.	Bacili acido-alcoolo-rezistenți (colorație Ziehl-Neelsen)	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> (vezi și 25.3.1. Tuberculoza pulmonară)	Izoniazidă asociată cu	5 mg/kilocorp	5 (10) mg	p.o. (i.m.) doză unică dimineata	24	12—18 luni
			Rifampicină și cu	8—10 mg/kilocorp	10—15 mg	p.o. doză unică dimineata		
			Etambutol	25 (60 zile), apoi 15 mg/kilocorp	15—25 mg	p.o. doză unică dimineata		
15.	Levuri rotunde cu capsulă foarte groasă (preparat umed cu tuș de China)	<i>Cryptococcus neoformans</i> (<i>Torula histolytica</i>). Pe mediul Sabouraud în 1—2 săptămâni (vezi și 25.3.2. Micozele pulmonare)	Amfotericină B (<i>Fungizone</i>) sau/și	1—5 mg, crescând progresiv până la 70 (100) mg, realizând un total de 1,5—3 g	0,25 mg, crescând progresiv până la 1 (1,5) mg	zilnic o perfuzie i.v. de 4—6 ore în 250—500 ml glucoză 5%, iar după ameliorare, intermitent la 2—4 zile	24, apoi 48—96	săptămâni, luni
			5-fluorocitozină (<i>Ancolil</i>)	200 (300) mg/kilocorp	200 (300) mg	p.o.	6	
			Amfotericină B asociată eventual cu	Ca	la	Nr.	15.	10—20
16.	Amibe (colorație Giemsa)	<i>Hartmannella</i> (<i>Acanthamoeba</i>) <i>Naegleria</i>	Clotrimazol (<i>Canesten</i>) poate și cu	60 mg/kilocorp	60 mg	p.o.	8	
			Sulfadiazină	6—8 g	100—200 mg	p.o., prima doză de atac cu 50% din doza/24 ore	6	

Tabelul 12.VII.

Scheme orientative de antibiototerapie intrarahidiană în meningito

Nr.	Agent etiologic		Antibiotice	Intrarahidian (U.I.-mg/injecție)			Observații (la antibiototerapia sistemică și intrarahidiană)
	Sediment L.C.R., colorat Gram	Culturi din L.C.R., singe		Adulți	Copii	Durata (zile)	
1.	Diplococi gramnegativi dispuși în „boabe de cafea” Coci grampozitivi dispuși în lanțuri	<i>Neisseria meningitidis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Streptococcus</i> grupa A, B	Penicilină G	5 000— 10 000 U.I.	1 000— 2 000 U.I.	2—3	Se preferă penicilina G. Nu este necesar i.r. decât excepțional.
2.	Diplococi grampozitivi dispuși cap la cap, încapsulați	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Penicilină G sau Ampicilină	5 000— 15 000 U.I. 10—40 mg	1 000— 2 500 U.I. 3—5 mg	3—4 (5)	Antibiograma utilă (excepțional tulpini rezistente la penicilină G). Se preferă penicilină G. I. rahidian doar în cazurile foarte grave. Recidivele se pot preveni administrând clo-ramfenicol 50 mg/kg/corp/24 ore, până la un total de circa 4 săptămâni după scăderea celulelor sub 40—50/mm ³ . Concentrațiile de penicilină în L.C.R. > 10—12 U.I./ml sînt periculoase (dozarea penicilinei G în L.C.R.) Ampicilina per os nu este suficientă.
3.	Bacili gramnegativi	<i>Haemophilus influenzae</i> grup b	Ampicilină sau Streptomycină sau Kanamycină	Ca la Nr.	2. 8—10 mg 2—5 mg	3—4	Antibiograma este necesară (unele tulpini sînt rezistente la ampicilină). I. rahidian necesar uneori. Profilaxia recidivelor ca la nr. 2.

4.	Bacili gramnega- tivi	Bacterii enterale: <i>E. coli</i> <i>Salmonella</i> sp. <i>Klebsiella-Enterobacter</i> <i>Serratia</i>	Ampicilină sau	Ca la Nr.	2.	3—4 (5)	Antibiograma este indispensabilă. I. rahidian deoseori necesar. Este foarte necesar controlul L.C.R.: — culturi repetate — acțiune bactericidă/bacteriostatică Gentamicina pentru injectat i.r. va fi preferabil un preparat liofilizat.
			Streptomycină sau	Ca la Nr.	3.		
			Kanamycină sau	Ca la Nr.	3.		
			Gentamicină sau	3—5 mg	2—3 mg, 1 mg la sugari		
			Tobramicină	4—10 mg	3—5 mg, 1 mg la sugari		
5.	Bacili gramnega- tivi	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Gentamicină sau	Ca la Nr.	4.	3—4 (5) (până la câteva culturi din L.C.R. negative)	Antibiograma este indispensabilă. I. rahidian obligator Indispensabil controlul L.C.R. ca la Bacterii enterale (nr. 4.) Indispensabilă monitorizarea funcției renale.
			Tobramicină sau	Ca la Nr.	4.		
			Colistină sau	20 000— 100 000 U. (progresiv)	5 000— 15 000 U. (progresiv)		
			Polimixină B	10 000— 50 000 U. (1—5 mg)	5 000— 15 000 U. (0,5—1,5 mg)		
			Gentamicină sau	Ca la Nr.	4.		
6.	Bacili gramnega- tivi	<i>Proteus</i> sp.	Tobramicină	Ca la Nr.	4.	4—5	Antibiograma este indispensabilă. Proteii indol-negativi sînt sensibili uneori la ampicilină sau cefaloridină. I. rahidian obligator.

Nr.	Agent etiologic		Antibiotice	Intrarahidian (U.I.-mg/injecție)			Observații (la antibioticoterapia sistemică și intrarahidiană)
	Sediment L.C.R., colorat Gram	Culturi din L.C.R., singe		Adulți	Copii	Durată (zile)	
7.	Necunoscut	Negative, sau până la izolarea agentului (terapia inițială)	Ampicilină sau	Ca la Nr.	2.	3—4	Corectarea terapiei după eventuala izolare a agentului, sau în caz de eșec după 1—3 zile.
		Adulți și copii	Penicilină G	Ca la Nr.	2.		
		Nou-născuți și sugari mai mici de 2—3 luni	Gentamicină sau	Ca la Nr.	4.		
			Tobramicină	Ca la Nr.	4.		
8.	Coci grampozitivi izolați sau dispuși în mici grămezi	<i>Staphylococcus</i> sp.	Oxacilină sau	5—20 mg	2—4 mg	3—4 (5)	Antibiograma este indispensabilă. La stafilococi sensibili se va prefera penicilina G. I. rahidian des necesar.
			Meticilină sau	20—25 mg	3—5 (10) mg		
			Gentamicină sau	Ca la Nr.	4.		
			Kanamicină	Ca la Nr.	3.		
9.	Coci grampozitivi dispuși în lanțuri	<i>Streptococcus faecalis</i>	Ampicilină sau	Ca la Nr.	2.	3—5	Antibiograma este necesară. I. rahidian deseori necesar.
			Penicilină sau	Ca la Nr.	2.		
			Streptomycină sau	Ca la Nr.	3.		
			Kanamicină	Ca la Nr.	3.		

10.	Bacili grampozitivi	<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampicilină sau Penicilină G	Ca la Nr.	2.	3—4	Antibiograma este indispensabilă. I. rahidian deseori necesar.
11.	Bacili gramnegativi	<i>Acinetobacter (Moraxella, Mima polymorpha)</i>	Kanamicină	Ca la Nr.	3.	3—4 (5)	Antibiograma este necesară. Dozele mari de rolitetraciclina sînt hepatotoxice. Controlul funcției renale și hepatice. I. rahidian deseori necesar.
12.	Coci și bacili grampozitivi și gramnegativi	Floră mixtă	Gentamicină	Ca la Nr.	4.	3—4 (5)	I. rahidian obligator.
13.	Nu se văd bacterii	<i>Leptospira</i> sp. (medii speciale)					Diagnostic serologic, tardiv. Antibiototerapia are efect îndoielnic. Vindecare spontană de obicei. Nu este necesar i. rahidian.
14.	Bacili acido-alcoolorezistenți (colorație Ziehl-Neelsen)	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>					După 2—3 luni se poate face tratament discontinuu (de 2 ori/săptămîna). Nu este necesar i. rahidian. Asocierea prednisonului 1 mg/kilocorp/24 ore la 2 zile, timp de 4—8 săptămîni, ameliorează rapid starea generală și reduce complicațiile.

(Continuare) Tabelul 12.VII.

Nr.	Agent etiologic		Antibiotice	Intrarahidian (U.I.-mg/injecție)			Observații (la antibioticoterapia sistemică și intrarahidiană)
	Sediment L.C.R. colorat Gram	Culturi din L.C.R., sînge		Adulți	Cepii	Durata (zile)	
15.	Levuri rotunde cu capsulă foarte groasă (preparat umed cu tuș de China)	<i>Cryptococcus neoformans</i> (<i>Torula histolytica</i>). Pe mediul Sabouraud în 1—2 săptămîni	Amfotericină B (<i>Fungizone</i>)	0,1 mg la 2 zile, asociat cu 5—10 mg hidrocoztizon, crescînd progresiv pînă la 0,5—1 mg. Doza totală: 5—30 mg Suboccipital 1/4—1/10 din doze	0,05 mg, crescînd progresiv pînă la 0,2—0,5 mg	pînă la dispariția fungilor din L.C.R. (luni)	I. rahidian în cazuri grave. Antihistaminicele/hidrocoztizonul pot ameliora toleranța slabă a amfotericinei B. Monitorizarea funcției renale, hepatice, medulare. Se oprește la uree > 100 mg/100 ml. 5-fluorocitozina dă rezultate mai slabe. Asocierile permit scăderea dozelor.
16.	Amibe (colorație Giemsa)	<i>Hartmannella</i> (<i>Acanthamoeba</i>) <i>Naegleria</i>	Amfotericină B	0,5—1 mg	0,1—0,5 mg	2—3	I. rahidian obligator Rezultate foarte slabe.

Tabelul 12.VIII.

Difuziunea aproximativă a antibioticelor și
chimioterapicelor în L.C.R. în cursul meningitelor

Gradul difuziunii	Medicamentul	Concentrație în L.C.R. (%) față de concentrația din ser	Calea de aplicare recomandată	
			generală	locală
Bună	Sufadiazină	40—80	+	—
	Sulfadimidină	idem	+	—
	Cloramfenicol	30—50	+	—
	5-fluorocitozină	70—80	+	—
Mediocră	Penicilină G	(<10) 10—20	+	±
	Ampicilină	idem	+	±
	Carbenicilină	idem	+	±
	Tetraciclina	10—30	(+)	—
	Rolitetraciclina	idem	(+)	—
	Alte sulfamide	10—15	(+)	—
	Lincomicina/clindamicina	10—40	+	—
Slabă	Oxacilina	<10	+	+
	Meticilina	<10	+	+
	Cefalosporine	<10	+	±
	Gentamicina	<10	+	+
	Kanamicina	<10	+	+
	Colistina	<10	+	+
	Polimixina B	<10	+	+
	Oxitetraciclina	<10	—	—
	Eritromicina	<10	+	—
	Amfotericina B	<10	+	+

bile, indispensabile în unele cazuri, trebuie uneori administrate intrarahidian, deși difuzarea lor ulterioară în toată masa L.C.R. este instabilă.

d) *Începerea cât mai precoce a terapiei* este de cea mai mare importanță. Ea se face imediat după recoltarea L.C.R. și a hemoculturilor. La nou-născuți și sugari este util ca terapia să fie începută prin injectarea de gentamicină intrarahidian prin acul prin care s-a scos lichidul purulent.

e) *Calea de administrare și intervalele între administrări.* Pentru peniciline și aminoglicozide calea de elecție este cea intravenoasă, pentru obținerea rapidă a unor concentrații serice foarte înalte pe timp de câteva ore, fapt care poate crește difuziunea în L.C.R. Se începe cu o injecție intravenoasă în 2—3 minute, cu cca 1/10 din doza/24 ore pentru peniciline, respectiv 1/3—1/2 din cea de gentamicină/tobramicină, după care se urmează cu perfuzie continuă timp de 1—2 zile sau cu perfuzii de 1—2 ore de 4—6 ori/24 ore, până la ameliorarea netă clinică și a L.C.R. Concentrațiile serice înalte și constante din cursul perfuziilor continue intravenoase se pare că asigură o difuziune mai bună în L.C.R. decât injecțiile intravenoase rapide distanțate. Rezultate foarte bune, cel puțin în meningitele meningococice și în cele cu *Pseudomonas aeruginosa* (posibil și în altele); se obțin cu 2 (3) perfuzii intravenoase de câte 3—4 ore/24 ore, deoarece concentrațiile înalte realizate în L.C.R. au efect bactericid rapid, de obicei în 2—4 ore. Carbenicilina este administrată de unii autori în perfuzii venoase continue.

După ameliorarea netă clinică și a L.C.R. se poate continua cu injecții

intramusculare (sau chiar administrări *per os*, pe stomacul gol, de penicilină V) la 3—4 ore pentru penicilină, cu adaos de probenecid, pentru scăderea secreției tubulare de beta-lactamine și obținerea prin aceasta a unor concentrații serice superioare și prelungite.

Cloramfenicolul, sulfamidele și cotrimoxazolul se administrează de obicei *per os*, doar în cazul comelor sau a intoleranței digestive fiind necesare injecțiile.

Aminoglicozidele, antibioticele peptidice, amfotericina B trebuie administrate — în afara căii generale — și local, intrarahidian, în cazul bacteriilor foarte rezistente la antibiotice (*Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus*, alți bacili gramnegativi etc.) și a fungilor sau protozoarelor. Nu se depășesc dozele permise. Se face o singură injecție/24 ore și doar timp de 2—4 zile, din cauza posibilelor reacții adverse asupra nevraxului. Doar în unele cazuri foarte grave se administrează și peniciline intrarahidian. În orice caz, antibioticele vor fi diluate într-un volum de cca 10 ml (2 ml la copii), injectate foarte lent și diluate și cu L.C.R. în cursul injectării.

f) *Dozele* de antibiotice/24 ore sînt apreciate inițial după tabelul 12.VI. De remarcat că în meningitele meningococice s-au obținut rezultate foarte bune cu doze mici de penicilină (nu peste 2 000 000 U.I./24 ore). Meningitele pneumococice, în general foarte grave, necesită o posologie mult mai intensă, cu toată sensibilitatea constant foarte mare a pneumococilor la peniciline. Posologia aminoglicozidelor va fi făcută în raport cu funcția renală (creatinina serică, coeficientul de epurare a creatininei), controlînd și concentrațiile serice (pen-

tru gentamicină nu trebuie depășite concentrații $>12 \mu\text{g/ml}$ pe timp prelungit, existând riscul de surditate definitivă).

g) Controlul eficienței terapiei trebuie făcut prin aprecieri clinice frecvente și puncții rahidiene zilnice — până la o ameliorare netă a L.C.R. — apoi la câteva zile, până la normalizarea L.C.R. Se urmăresc aspectul lichidului, numărul celulelor nucleate, reacția Pandy. Este foarte util să se determine acțiunea bacteriostatică/bactericidă (NEI/NEB) a L.C.R. pe propriul agent, metodă care permite corectarea posologiei, astfel încât să se obțină NEI (preferabil și NEB) mai mari de 2—4, dar nu mai mari de 64—128. Astfel se pot evita tratamentele inactive, cât și cele periculoase prin concentrații lichidiene prea mari. În tratamentele cu penicilină în doze extrem de mari este util a doza penicilina în L.C.R., pentru a nu depăși 10 U./ml, limită periculoasă (pot apărea convulsii, paralizii).

În meningitele cu *Pseudomonas aeruginosa* și în cele cu fungi, L.C.R. se poate normaliza macro- și microscopic, culturile continuând să fie pozitive încă multă vreme. Aici sînt obligatorii culturile repetate din L.C.R., din cca 1 ml, urmărite foarte atent, pentru a depista foarte puținele colonii care mai pot apărea.

h) Durata terapiei este variabilă în funcție de etiologie. Răspunsul infecției la o terapie corectă este de obicei rapid în meningitele acute. Cele subacute (*Pseudomonas aeruginosa*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Criptococcus neoformans*) răspund mult mai lent la terapie.

După normalizarea clinică și a L.C.R. (culturi negative și celule nucleate sub 30/mm³), se continuă antibioti-

cele încă 4—5 zile în meningitele cu *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus* grup A și B și *Neisseria gonorrhoeae* și timp de 7—10 zile în cele produse de celelalte bacterii. Controlul prin culturi ale L.C.R. este obligatoriu mai ales în cazul bacilului *Pseudomonas aeruginosa* și al fungilor. O situație specială are meningita tuberculoasă, în care terapia trebuie continuată până la un total de 12—16 luni. Deoarece permeabilitatea meningiană scade odată cu inflamația, dozele inițiale nu trebuie ulterior scăzute, uneori fiind chiar indicată creșterea lor. Febra persistentă după normalizarea L.C.R. este deseori medicamentoasă. Ea dispare la suprimarea terapiei.

Pe baza acestor principii generale există numeroase variante terapeutice. Fără a putea fi vorba de scheme rigide, indicațiile orientative din tabelul 12.VI. reprezintă atitudinile terapeutice recomandabile actualmente.

În cazul bolnavilor sensibilizați la peniciline, se folosesc alte antibiotice (tabelul 12.IX.), rezultatele fiind însă deseori mai slabe.

În meningitele bacteriene închistate, antibioticoterapia locală ocupă locul principal. Rareori este necesară intervenția neurochirurgicală. Abcesele epidurale se deosebesc de aceste meningite prin faptul că sînt determinate de obicei de o osteită vertebrală, iar L.C.R. este modificat doar prin inflamația din vecinătate.

12.1.2. TERAPIA NESPECIFICĂ A MENINGITELOR BACTERIENE

Bolnavii vor fi corect hidratați, la nevoie parenteral, vor fi echilibrați hemodinamic și acidobazic, li se va asigura un aport suficient de calorii

Antibioticoterapia meningitelor bacteriene la

Nr.	Agent etiologic	Antibiotice	Terapie		
			Doză/24 ore		Cale de administrare
			Adulți (U.I.-mg-g)	Copii (U.I.-mg/kilocorp)	
1.	<i>Neisseria meningitidis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> grupa A, B	Cloramfenicol sau	4—6 g	75—100 mg, 25—50 mg la nou-născuți și sugari	p. o. (i.m., i.v. în glucoză 5%, numai în come sau vărsături) i.v.
		Rolitetraciclină cîteva zile, apoi Tetraciclină	750 (1 500!)mg 3—4 g	10—15 mg 20—30 mg	p.o.
2.	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Cloramfenicol sau	Ca	la	Nr.
		Cefaloridină asociată cu	6 g prima zi, apoi 3 g	100 mg prima zi, apoi 50 mg	i.m.
		Probenecid sau	2 (4) g	10 mg	p.o.
		Eritromicină lac- tobionat cîteva zile, apoi	2—3 (4!) g	40—60 mg (10—20 mg la sugari)	i.v. lent/perfu- zie în soluție glucozată 5% neutră
3.	<i>Haemophilus influenzae</i>	Eritromicină] pro- pionil	3—4 g	50—80 mg	p.o.
		Cloramfenicol sau	Ca	la	Nr.
		Rolitetraciclină cîteva zile, apoi Tetraciclină	Ca Ca Ca	la la la	Nr. Nr. Nr.
4.	<i>Staphylococcus</i> sp.	Cefaloridină sau	Ca	la	Nr.
		Cloramfenicol sau	Ca	la	Nr.
		Eritromicină asociate eventual cu Gentamicină	Ca 5 mg/kilocorp	la 3—6 mg	Nr. i.v. lent/perfu- zii în soluții izotone, i.m.
5.	Etiologie necunos- cută: Adulți, copii Sugari, nou-năs- cuți	Cloramfenicol	Ca	la	Nr.
		Cloramfenicol asociat cu	Ca	la	Nr.
		Gentamicină	Ca	la	Nr.

Tabelul 12.IX.

bolnavii hipersensibilizați la peniciline

sistemică		Intrarahidian (U.I.-mg/injecție)			Observații
Interval între doze (ore)	Durată (zile)	Adulți	Copii	Durată (zile)	
6 (8—12) 8—12 6	7—10 (15)				Cefalotina este inactivă. De evitat tetraciclina la copii sub 5 ani (interferează cu osteogeneza). La sugari, tetraciclina pot produce hipertensiune intracraniană.
1. 8 6 6—8 (12) 6—8	14—21	50 mg	30—50 mg (25 mg la sugari)	2—4	Antibiotice utile și pentru extrem de rarele tulpini rezistente la penicilină G. Uneori, hipersensibilizare încrucișată cefalosporine-peniciline. Eritromicina lactobionat produce des flebite. Eritromicina propionil în doze mari, prelungite, este hepatotoxică.
1. 1. 1.	15—20				Este preferabil cloramfenicolul.
2. 1. 2. 12	15—20	Ca 3—5 mg	la Nr. 2—3 mg, 1 mg la sugari	2. 3—4 (5)	Asocierea cefaloridină + gentamicină are riscuri mărite de nefrotoxicitate. Trebuie monitorizată funcția renală.
1. 1. 4.	15—20	Ca	la Nr.	4.	

și proteine și vor fi supuși cu toată atenția și competența micilor îngrijiri.

Terapia simptomatică va cuprinde la nevoie analgetice, antipiretice, antiemetice. Convulsiile se combat cu fenobarbital, continuat eventual cu difenilhidantoină care acționează mai lent, dar afectează mai puțin senzoriul, sau — în locul lor — diazepam.

Corticosteroizii nu ameliorează prognosticul, de obicei, și pot fi periculoși în meningitele cu agenți necunoscuți sau rezistenți la antibiotice. Ei sînt indicați doar pentru scurtă vreme (1—2 zile), în cazurile foarte grave, mai ales cele însoțite de șoc și de insuficiență corticosuprarenală, în sindromul Waterhouse-Friederichsen din meningococemia fulminantă, în caz de edem cerebral accentuat, și în prima săptămînă în meningitele tuberculoase tratate tardiv (pînă la ameliorarea sindromului encefalitic). La nou-născuți și sugari, corticosteroizii ar putea contribui la evitarea hidrocefaliei obstructive.

Edemul cerebral inflamator este uneori accentuat și tradus prin aritmie respiratorie, modificări ale reflexelor pupilare, opistotonus, rigiditate decerebrată. Tratamentul său — mult mai puțin eficace decît acela al edemului traumatic — se face cu doze mari de corticosteroizi administrați intravenos, perfuzii intravenoase de manitol 20%, furosemid 120—240 mg intravenos/24 ore, glicerină *per os* 60 ml \times 3/24 ore.

Sindromul Waterhouse-Friederichsen, asociat uneori meningococemiei fulminante, mai rar altor infecții severe, este datorat coagulării intravasculare diseminate și el este asemănător dar nu identic cu *purpura fulminans* care apare după unele infecții

ușoare și are un prognostic mai bun. În plină sănătate, în cîteva ore, apare un șoc sever, pete cenușii-albastre pe piele, hemoragii multiple, moarte rapidă. Trombocitele, fibrinogenul, concentrația de protrombină scad, testul cu etanol se pozitivează. Tratamentul principal este cu heparină, administrată cît mai precoce, la adult 10 000—15 000 U.I. inițial, apoi 5 000 U.I. la 4 ore intravenos (preferabil în perfuzie). Mai tîrziu heparina poate fi periculoasă. Foarte utilă pare streptokinaza, 4 000 U.I./kilocorp, intravenos în 15—30 minute, apoi 10 000 U.I./kilocorp perfuzate în 4 ore, și în sfîrșit 10 000 U.I./kilocorp perfuzate în 8 ore (eventual repetat). Uneori este necesară administrarea plasmiei. Se tratează concomitent, intens, șocul. Corticosteroizii sînt de eficiență contestată. Se administrează totuși hemisuccinat de hidrocortizon intravenos 200 mg, apoi 500—1 000 mg în perfuzii de 4—6 ore, repetate.

Sufuziunile subdurale apar mai ales la copiii mici cu meningite cu *H. influenzae* sau *Streptococcus pneumoniae*, cam după o săptămînă de boală. Ele sînt sugerate de reapariția febrei și a vărsăturilor, de reagravarea stării generale. Circumferința craniului poate crește, iar puncționarea puțin profundă, în fiecare unghi extern al fontanelii, poate permite scoaterea unui lichid xantocrom, clar sau tulbure, de obicei steril. Dacă sufuziunea nu poate fi rezolvată medical în 2 săptămîni, prin scoaterea zilnică a maximum 20—30 ml lichid, se pune — rareori — problema tratamentului neurochirurgical, fără însă a se scoate membranele.

Focarele supurate otomastoidiene, osteitele și colecțiile craniene sau vertebrale trebuie neapărat asanate chirurgical.

Febra medicamentoasă este bănuită în prezența persistenței ascensiunilor termice, uneori cu vîrfuri înalte, la un bolnav cu starea generală și L.C.R. foarte mult ameliorate. Antibioticele pot fi întrerupte — ducînd astfel în 1—2 zile la dispariția febrei — doar dacă există suficiente argumente clinice și de laborator de vindecare. În caz contrar, se continuă antibioticoterapia pe un timp suficient, eventual cu alte medicamente decît cele inițiale.

După vindecare se fac controale neuropsihice și audiometrice la 3—4 luni, timp de cca 1 an, uneori prelungit la sugari.

12.1.3. PROFILAXIA MENINGITELOR PURULENTE

Nu este indicată de obicei, chiar pentru copiii cu contact strîns. În focarele epidemice de infecții cu *Neisseria meningitidis* se poate face sterilizarea purtătorilor cu rifampicină 10 mg/kilocorp/24 ore (există mutante rezistente) sau minociclină 10 mg/kilocorp/24 ore administrate timp de 4 zile. Penicilina și cloramfenicolul, foarte eficace în terapie, sînt inactive profilactic, iar eritromicina și sulfamidele (mai bine cotrimoxazolul) dau dese eșecuri. Rezultate bune s-au obținut în epidemii cu vaccinul semisintetic polizaharidic serotip A și C care dă o protecție de 90%. Meningita meningococică se declară individual (grupa A).

12.1.4. TERAPIA MENINGITELOR VIRALE

Meningitele seroase virale — și cele leptospirale — se vindecă aproape întotdeauna fără tratament etiologic (cu excepția meningoencefalitelor cu

virusurile *Herpes simplex* și *Varicella-zoster*). Este suficient tratamentul simptomatic. Fenilbutazona și alte medicamente antiinflamatorii pirazonice (*Tomanol* etc.), administrate la începutul bolii pot grăbi ameliorarea simptomatologiei. Nu este necesară repetarea puncțiilor rahidiene după stabilirea diagnosticului, pentru urmărirea evoluției, L.C.R. putînd avea variații largi citologice și biochimice care de multe ori nu sînt paralele cu evoluția clinică spre vindecare. Uneori convalescența este prelungită, rămînînd redori și slăbiciuni musculare timp de cîteva luni. Modificările restante ale electroencefalogrammei, întîlnite în unele cazuri, au o importanță minoră de obicei, sechelele neuropsihice clinice fiind foarte rare.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Balș M., Cărunțu Fl. — Probleme organizatorice și tehnice legate de diagnosticul și tratamentul meningitelor purulente, *Viața med. (Buc.)*, 1975, 22, 11.
- Brass K. — Primäre Amöbe — Meningoenzephalitis, *Dtsch. med. Wschr.*, 1972, 97, 1 988.
- Fossieck B. jr., Craig R., Paterson P. Y. — Counterimmunoelectrophoresis for rapid diagnosis of meningitis due to *Diplococcus pneumoniae*, *J. infect. Dis.*, 1973, 127, 106.
- Helm E. — Therapie der Pyocyaneus-Meningitis, *Dtsch. med. Wschr.*, 1971, 96, 1 435.
- Künzer W., Schindera F., Schenck W., Schumacher A. — Waterhouse-Friedrichsen Syndrom. Abgrenzung, Pathogenese und Therapie mit Streptokinase, *Dtsch. med. Wschr.*, 1972, 97, 270.
- McCraeken G. H., Eichenwald H. F., Nelson J. D. — Antimicrobial therapy in theory and practice. II. Clinical approach to antimicrobial therapy, *J. Pediatrics*, 1970, 75, 928.
- Nankervile G. A. — Bacterial meningitis, *Med. clin. N. Amer.*, 1974, 58, 581.

Rahal J. J. Jr. — Treatment of gramnegative bacillary meningitis in adults, *Ann. Int. Med.*, 1972, 77, 295.

Smith C. C. — Diseases of the central nervous system. Meningitis and encephalitis, *Brit. med. J.*, 1975, 4, 335.

Taindel C. L., Predescu I. — Infecții acute ale sistemului nervos central, *Ed. medicală*, București, 1975.

Voiculescu M. și colab. — Tratatamentul meningitei pneumococice: comparație între monoterapia cu penicilină și tratamentul cu antibiotice asociate, *Viața med.*, 1975, 22, 5, 2.

Wieck H. H., Utrich G. — Zur Behandlung der schweren Verlaufsformen eitrigen Meningitiden, *Dtsch. med. Wschr.*, 1973, 98, 776.

12.2. ENCEFALITELE

Encefalitele reprezintă un capitol de patologie foarte vast și neomogen ca terminologie, clasificare, etiopatogenie, epidemiologie, manifestări clinice, prognostic, metode de diagnostic și terapie. În acest domeniu s-au făcut progrese mari, dar au rămas încă multe puncte obscure.

Trăsătura comună a acestor boli este *sindromul encefalitic*, asociat deseori cu cel *mielomeningoradicular*, datorate afectării în proporții variabile a diferitelor segmente ale sistemului nervos.

Ele sînt boli relativ frecvent întîlnite, mai ales la copii, au o evoluție deseori gravă, imediat sau prin sechelele îndepărtate, și necesită desfășurarea unei game largi de metode pentru precizarea etiopatogeniei, în scopul instituirii unei terapii cât mai eficiente.

Prin *encefalite* (encefalomielomeningoradiculite) se înțeleg de obicei bolile produse prin interesarea nervoasă (difuză sau în focare multiple) generată de mecanisme care au legă-

tură strinsă — directă sau indirectă — cu anumite infecții acute, subacute sau cronice, precum și cu unele vaccinări. Patogenia encefalitelor este variată, deseori intricată, implicînd participarea mai multor mecanisme, concomitent sau succesiv.

În cele ce urmează vom urma o *clasificare și terminologie bazată mai ales pe criterii clinice* — în funcție de locul și ponderea pe care encefalita o ocupă în cadrul infecției respective — criterii care pot fi de obicei stabilite prin metodele uzuale ce se află la dispoziția clinicianului. Această clasificare este imperfectă dar ajută, doar într-o parte dintre cazuri, la orientarea spre o anumită etiopatogenie generală. Manifestările clinice nu sînt — de cele mai multe ori — caracteristice în acest sens. Totuși, clasificarea reprezintă de foarte multe ori, în practică, baza principală de lucru în încadrarea — cel puțin inițială — a bolii și aplicarea terapiei corespunzătoare.

Encefalitele primare reprezintă un grup relativ frecvent. Afectarea sistemului nervos apare aici de obicei de la începutul bolii și domină întreaga simptomatologie. Există deseori prodrome nediferențiate, sindromul infecțios general fiind apoi fondul pe care se desfășoară boala neurologică, cu foarte puține manifestări extranervoase care apar uneori doar drept complicații în cursul evoluției.

Etiologia encefalitelor primare este de cele mai multe ori nedeterminabilă prin mijloacele actuale, dar este foarte probabil mai frecvent virală. Un număr mai redus de îmbolnăviri sînt produse de virusuri izolabile, făcînd parte din diferite grupe (tabelul 12.X.), sau au alte etiologii infec-

Tabelul 12.X.

Etiologia encefalomielitelor virale întâlnite în Europa

Agentul etiologic		Boala	Incidența relativă
<i>Arbovirusuri</i> (cele mai multe sînt togavirusuri și Bunyavirusuri). Cca 20 tipuri pot produce encefalite umane	Virusul encefalitei central-europene (bifazică, de lapte, de căpușă)	Encefalita cu același nume	+
	Virusul encefalitei rusești de primăvară-vară	idem	±
	Virusul encefalitei West-Nile	idem	±
	Virusul <i>louping ill</i> (encefalita scoțiană)	idem	±
<i>Herpesvirusuri</i>	<i>Herpesvirus hominis</i> (tip 1 la adult, tip 2 la sugar)	Encefalita herpetică	+(++)
	<i>Herpesvirus simiae</i> (Virusul herpetic B)	Encefalita herpetică B	±
	Virusul <i>varicella-zoster</i>	Encefalita variceloasă	±
	Virusul citomegalic	Encefalita citomegalică	±
	Virusul Epstein-Barr	Encefalita cu virus EB	±
<i>Enterovirusuri</i>	Virusurile Echo (33 tipuri)	Encefalite Echo	+
	Virusurile Coxsackie A, B (30 tipuri)	Encefalite Coxsackie	+
	Virusurile polio (tip 1, 2, 3)	Polioencefalita	±
<i>Mixovirusuri</i>	<i>Myxovirus influenzae A,B</i>	Encefalita gripală	+
	<i>Myxovirus parotitidis</i>	Encefalita urliană	+(++)
	Virusul rujeolos	Encefalita rujeolică	++
		Panencefalita sclerozantă subacută (cu incluzii) Dawson-Bogaert	±
<i>Rabdovirusuri</i>	Virusul rabic	Rabia	±
<i>Arenavirusuri</i> (<i>Virusuri Tacaribe-LCM</i>)	Virusul coriomeningitei limfocitare	Encefalita cu virus LCM	±
<i>Poxvirusuri</i>	<i>Poxvirus officinalis</i>	Encefalita vaccinală	+
	<i>Poxvirus variolae</i>	Encefalita variolică	±
<i>Togavirusuri</i>	Arbovirusuri (unele)	Encefalite cu arbovirusuri	+
	Virusul rubeolos	Encefalita rubeolică congenitală și cea progresivă	+
<i>Bunyavirusuri</i>	Arbovirusuri (unele)	Encefalita din febra papataci	±
		Encefalita din febra hemoragică de Crimeea	±
<i>Adenovirusuri</i>	Adenovirusul tip 32	Encefalita adenovirală	±
<i>Virusurile encefalomiocarditei</i>	Virusurile EMC, Columbia S—K, Mengo, MM	Encefalomiocardită	±

(Continuare) Tabelul 12.X.

Agentul etiologic		Boala	Incidența relativă
Papovavirusuri	Virusurile JC, SV ₄₀	Leucoencefalopatia progresivă multifocală	±
Neclasificate	Virusurile hepatitei A, B	Posibil participare directă nervoasă în hepatita fulminantă	++
Virusuri lente		Boala Creutzfeldt-Jakob (encefalita spongiformă)	±
		Kuru	±
		Leucoencefalopatia progresivă multifocală	±
Etiologie probabil/posibil virală, dar nedemonstrată	Virusuri încă neizolate, sau etiopatogenie complexă infecțioasă-toxică-imunoalergică	Cele mai multe (peste 3/4) din encefalitele primare	+++
		Encefalita letargică von Economo	±
		Unele scleroze multiple	+++

țioase (tabelul 12. XI.). Agenții infecțioși acționează direct prin multiplicarea lor în țesutul nervos, ducând la distrugerea de celule, dar și la modificări ale permeabilității vasculare cu edem, hipertensiune intracraniană, microhemoragii, infiltrate celulare inflamatorii, excepțional microsupurații.

Encefalitele secundare însoțesc unele infecții extranervoase. Clinic, boala începe cu manifestări ale afecțiunii principale, în general ușor de diagnosticat prin metode uzuale, iar encefalita apare pe parcurs, rămânând discretă sau dominând doar ulterior tabloul nosologic.

Unele dintre aceste encefalite sînt *parainfecțioase*, ele instalîndu-se la o oarecare distanță de începutul bolii, în cursul evoluției acesteia, ca o expresie a extinderii infecției la encefal (de exemplu, participarea encefalitică din cursul meningitelor bacte-

riene, tripanosomiazei etc.). Mai frecvent ele sînt datorate toxinelor, deshidratării severe prin diaree la sugari, hipoxiei prin hipoperfuzare sau prin tulburări respiratorii etc. (coma din hepatita fulminantă, tusea convulsivă ș.a.).

Alte encefalite secundare sînt *postinfecțioase*, ele apărînd către sfîrșitul sau chiar după terminarea bolii infecțioase, prin mecanisme complexe cu puternică componentă imunoalergică (rujeolă, varicelă etc.).

În sfîrșit, *encefalitele postvaccinale* apar după administrarea unor vaccinuri atenuate (antivariolic, antipoliomielitic), sau inactivate (antirabic, antipertussis), printr-un mecanism complex, asemănător cu cel implicat în encefalitele postinfecțioase.

Același agent infecțios poate produce prin mecanisme complexe determinări neurologice variate, asociate sau izolate, ca: encefalită, mielită,

Tabelul 12.XI.

Etiologia encefalomielitelor infecțioase nevirale, para/postinfecțioase, postvaccinale și a neurointoxicațiilor infecțioase

Etiologia	Boala	Incidența relativă
Bacterii		
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Meningoencefalita tuberculoasă	+
Bacteriile care produc meningitele purulente (meningococi, pneumococi etc.)	Encefalite de însoțire; excepțional encefalite supurate	+++
<i>Salmonella typhi</i>	Componenta encefalitică din febra tifoidă	+
<i>Rickettsia prowazeki</i>	Componenta encefalitică din tifosul exantematic primar	±
<i>Leptospira</i> sp.	Encefalita din leptospirozele severe	+
<i>Borrelia recurrentis</i>	Encefalita din febra recurentă	±
<i>Treponema pallidum</i>	Neurosifilisul (tabesul dorsal, paralizia generală, sifilisul congenital)	±
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Encefalita postpneumonie cu <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	±
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Encefalita din pneumoniile pneumococice grave	+
<i>Clostridium botulinum</i>	Botulismul	±
<i>Clostridium tetani</i>	Tetanosul	±
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Difteria	±
Fungi		
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Meningoencefalite micotice	±
<i>Candida albicans</i>	Idem	
<i>Histoplasma capsulatum</i> ș.a.	Idem	
Protozoare		
<i>Plasmodium falciparum</i>	Malaria; formă cerebrală	++
<i>Hartmanella (Acanthamoeba)</i> sp.	Meningoencefalite amibiene	±
<i>Naegleria</i> sp.	Idem	
<i>Toxoplasma gondii</i>	Toxoplasmoza congenitală	+
<i>Trypanosoma gambiense</i>	Boala somnului	±
Metazoare		
<i>Taenia solium</i>	Cisticercoza cerebrală	±
<i>Trichinella spiralis</i>	Encefalita din trichinoză	+
<i>Schistosoma haematobium</i> , <i>S. mansoni</i>	Encefalita din schistosomiază	+
Para/postinfecțioase (agenții infecțioși nu au un rol direct)		
Rujeola, varicela, rubeola, tusea convulsivă, hepatite virale etc.	Encefalitele din cursul sau de după aceste boli	+
Postvaccinale		
Vaccina, vaccinurile antirabic, anti-pertussis, rujeolic, gripal ș.a.	Encefalitele postvaccinale	+(++)

meningită, radiculită, precum și determinări extranervoase (erupții, miocardită, enterită etc.). Invers, o anumită determinare neurologică clinică poate avea etiologii diferite, infecțioase sau neinfecțioase, doar în unele cazuri existând constelații de manifestări sugestive pentru o anumită etiologie.

Encefalopatiile cuprind o altă gamă variată de boli acute sau cronice ale encefalului care nu au o legătură — cel puțin demonstrată pînă în prezent — cu infecțiile. Unele boli subacute sau cronice, considerate anterior ca neinfecțioase, au intrat recent în grupul encefalitelor infecțioase cronice: panencefalita sclerozantă subacută produsă de virusul rujeolic la persoane cu o reactivitate imunologică particulară, encefalita Creutzfeldt-Jakob și leucoencefalopatia progresivă multifocală, ambele produse de virusuri lente, precum și encefalita progresivă rubeolică.

Interesul practic al encefalopatiilor este foarte mare din cauza frecvenței lor, greutăților mari de diferențiere de encefalitele infecțioase și particularităților terapeutice.

Etiopatogenia encefalopatiilor este complexă, deseori obscură, dar în multe cazuri dominată de un mecanism principal caracteristic, decelabil în cursul vieții, sau doar la necropsie (tabelul 12. XII.).

Encefalitele de orice etiopatogenie sînt însoțite frecvent de o *participare meningiană*, fapt care face ca termenul de *meningoencefalită* să fie folosit în aceste cazuri, de obicei abuziv, deoarece pe primul plan stă componenta encefalitică, cu excepția encefalitelor secundare din cazul meningitelor nevirale.

Alteori, există în cadrul encefalitelor și *determinări medulare* sau *radi-*

culare care justifică aici termenul de *encefalomieloradiculită*.

Diagnosticul encefalitelor se face prin metode complexe, practicate în mai multe etape care trebuie parcurse rapid (tabelul 12. XIII.).

Prima etapă este aceea a depistării sindromului encefalitic care poate să se prezinte izolat sau asociat cu alte determinări neurologice (meningoencefalite, encefalomieloradiculite) sau extraneurologice (encefalomiocardită, encefalitele asociate cu boli eruptive, infecții sistemice etc.).

Sindromul encefalitic și cel mieloradiculomeningian, deseori asociat, se caracterizează prin întrunirea variată a unor manifestări clinice produse prin tulburarea funcțiilor diferitelor segmente nervoase interesate (tabelul 12. XIV.). Examenul neurologic atent permite depistarea unei lezări difuze sau în focare multiple, fapt care pledează pentru o encefalită de etiologie infecțioasă, caracter existent însă și în multe encefalopatii neinfecțioase. Prezența unor manifestări de focar unic sugerează mai mult un proces înlocuitor de spațiu cranian sau o afectare vasculară delimitată (hemoragie, infarct, tromboflebită). Colaborarea cu un neurolog este indispensabilă, mai ales în stabilirea topografiei leziunilor neurologice, caracter care poate sugera o anumită etiologie.

Sindromul encefalitic este deseori însoțit, uneori precedat, de un *sindrom infecțios general nediferențiat*.

Etapă a doua este a diagnosticului de boală. Aici se coroborează datele epidemiologice și anamnestice cu examenul complet al bolnavului, examenul citobacteriologic de urgență al L.C.R. (fig. 12.1. și fig. 12.2.) și unele examene urgente de laborator ale

Tabelul 12.XII.

Encefalopatiile neinfecțioase mai frecvente care pot simula encefalite infecțioase

Etiopatogenie, caractere generale	Boala	Frecvență relativă	Evoluția encefalopatiei	Date sugestive pentru diagnostic	
				Clinice	De laborator
<p><i>Dismetabolisme</i> (intoxicații endogene) Au de obicei prodromuri și anamneză sugestive, manifestări extranervoașe. Semne de focar absente</p>	<i>Coma diabetică:</i>				
	— cetoacidotică	+++	acută/recidivantă	Diabet cunoscut, polidipsie, poliurie, infecții repetate Tegumente uscate, hipotonie a globilor oculari, respirație Kussmaul acetonică	Glicozurie, acetonurie, hiperglicemie, acidoză
	— hipoglicemică	+++	acută/recidivantă	Insulinoterapie, transpirații, Babinski, convulsii	Absența glicozuriei și acetonuriei. Glicemie < 25 mg/100 ml
	— hiperosmolară	±	acută	Mai ales bătrînii, sete și deshidratare accentuată	Hiperglicemie foarte ridicată (> 1000 mg/100 ml), acetonurie absentă
	<i>Encefalopatia uremică</i>				
	— insuficiență renală acută	++	acută/subacută	Uremie: paloare, respirație Cheyne-Stokes cu miros uremic, grețuri, vărsături, tremurături, sughiț, hemoragii, pericardită, confuzie, comă Șoc hipovolemic, hemoragie, operații, arsuri, traumatisme, intoxicații exogene, graviditate. Oligoanurie	Uree și creatinină serică crescută, acidoză, hiperpotasemie, anemie Hematurie. Sodiu > 30 mEq/l în necroza tubulară acută, <30 mEq/l în absența aceto-
	— insuficiență renală cronică	++	subacută/cronică	Nefropatie cronică, hipertensiune arterială, poliurie/oligurie, tegumente uscate, retinită angiospastică-hemoragică	Densitate urinară circa 1 010, albuminurie, cilindurie, bacteriurie, anemie

(Continuare) Tabelul 12.XII.

Etiopatogenia, caracter general	Boala	Frecvența relativă	Evoluția encefalopatiei	Date sugestive pentru diagnostic	
				Clinice	De laborator
Dismetabolisme	<i>Coma hepatică:</i>			Anorexie, grețuri, vărsături, respirație cu miros „hepatic”, hemoragii, tremurături, agitație	
	— hepatite fulminante	++	acută	Intoxicații acute exogene (paracetamol, halotan, izoniazidă, ciuperci). Sindrom icteric, micșorare rapidă a ficatului	Transaminaze și amoniemie crescute, concentrație de protrombină scăzută
	— ciroză	++	acută/ subacută/ recidivantă	Circulație colaterală, steluțe vasculare, ascită, hepatosplenomegalie, icter, hemoragii digestive. Aport proteic crescut, anastomoză portocavă	Hiperamoniemie, hipoalbuminemie. Pigmenți biliari și urobilinogen crescut în urină
	— sindromul Reye	±	acută	Copii pînă la 12 ani. Vărsături, hepatomegalie, convulsii, comă, moarte în 24—72 ore. Lipsesc semnele de focar și meningiene. Rareori icter.	Transaminaze mult crescute. Azotemie, hipoglicemie, acidoză. Steatoză hepatică
	<i>Coma prin tulburări hidroelectrolitice:</i> — deshidratare-hipernatremie	++	acută/ subacută	Mai ales la sugari cu vărsături, diaree, febră. Hipertonie, reflexe osteotendinoase vii, convulsii, semne de deshidratare	Hematocrit crescut, hipernatremie
	— hiperhidratare-hiponatremie („intoxicație cu apă”)	±	acută/ subacută	Hiperhidratare orală/parenterală la oligoanurici. Cefalee, grețuri, vărsături, mioclonii, crampe musculare	Hematocrit scăzut, hiponatremie

(Continuare) Tabelul 12.XII.

Etiopatogenie, caractere generale	Boala	Frecvența relativă	Evoluția encefalopatiei	Date sugestive pentru diagnostic	
				Clinice	De laborator
<i>Dismetabolisme</i>	Encefalopatia hipoxică	++	acută	Episod asfixic (stop respirator, aspirație de corpi străini, anestezie generală, paralizii respiratorii, epilepsie) sau ischemie cerebrală (T.A. <70 mm Hg, stop cardiac). Confuzie, comă, midriază, mioclonii, convulsii	P O ₂ arterial scăzut și acidoză (în hipoxiile prelungite)
	Hipercapnia (des asociată cu hipoxie)	++	acută/ subacută	Hipoventilație (emfizem, deprimarea centrului respirator, oxigenoterapie excesivă), deseori cord pulmonar. Tremurături, cefalee, confuzie, comă. Edem papilar	PCO ₂ crescut, acidoză, L.C.R. cu presiune crescută. Policitemie
	Insuficiența suprarenală (Addison)	±	acută/ recidivantă	Confuzie, comă necaracteristică. Anterior: astenie, hiperpigmentație, grețuri, vărsături	Hiponatremie, hiperkaliemie. Scădere a 17-hidrocorticoizilor și 17-cetosteroizilor în urină. Testul de stimulare cu ACTH deficitar
<i>Intoxicații exogene</i> Semne de focar absente Date din ambianța bolnavului	Intoxicația cu fenotiazine (<i>Emetiral</i> etc.), metoclopramid	++	acută/ subacută (cronică)	Manifestări extrapiramidale care apar precoce și sînt ameliorate de difenhidramină (<i>Benadryl</i>), antiparkinsoniene	
	Coma alcoolică	+	acută	Excitabilitate, confuzie, comă. Respirație cu miros de alcool. Adulți și copii	Alcoolemia prezentă

(Continuare) Tabelul 12.XII.

Etiopatogenie, caractere generale	Boala	Frecvența relativă	Evoluția encefalopatiei	Date sugestive pentru diagnostic	
				Clinice	De laborator
<i>Intoxicații exogene</i>	Coma barbiturică	+	acută/ subacută	Confuzie, comă, ROT absente (exagerate, uneori, la început), tahicardie, hipotensiune arterială, respirație deprimată	Barbiturice prezente în sânge și urină
	Intoxicația cu CO	++	acută/ subacută	Confuzie, comă, tegumente roz-cianotice, polipnee, tahicardie, midriază	CO prezent în sânge
	Intoxicația cu opiacee	+	acută/ subacută	Confuzie, comă. Bradicardie, bradipnee, mioză, hipotermie. Urme de injecții. Testul cu <i>Nalorphine</i> (antidot specific)	Opiacee prezente în urină
	Intoxicația cu insecticide organofosforice (paration etc.)	+++	acută/ subacută	Comă, convulsii. Vărsături, diaree, rinoree, salivă, transpirații, bronhoree, edem pulmonar, mioză. Testul cu atropină și/sau <i>Toxogonin</i> (antidoturi)	Colinesteraza eritrocitară scăzută. Prezența paranitrofenolului în urină
	Encefalopatia saturnină	+	acută/ subacută	Mai ales la copii. Ataxie, vărsături, confuzie, convulsii, comă	Coproporfirina III și plumbul crescute în urină. Hematii cu punctații bazofile
<i>Vasculară</i> Semne de focar prezente	Hemoragia, infarctul cerebral (ictus)	+++	acută (recidivantă)	Vîrstnici, hipertensiune arterială, diabet, ateroscleroză. Debut brusc. Confuzie, afazie, hemiplegie, comă	L.C.R. deseori hemoragic
	Tromboflebita intracraniană, trombembolia cerebrală	++	acută (recidivantă)	Infecții otice, sinuzale, ale feței, uterine, operații, cardiopatii, boli de țesut conjunctiv, hemopatii. Mici prodromuri ischemice, ictus, semne de focar	L.C.R. xantocrom sau hemoragic

(Continuare) Tabelul 12.XII.

Etiopatogene, caractere generale	Boala	Frecvența relativă	Evoluția encefalopatiei	Date sugestive pentru diagnostic	
				Clinice	De laborator
Vasculară	Encefalopatia hipertensivă	+	acută	Hipertensiune arterială severă, grețuri, vărsături, convulsii, confuzie, comă, retinopatie hipertensivă	L.C.R. cu presiune și proteine crescute
	Eclampsia (toxemia gravidică)	+	acută/ subacută	Primigeste, mai ales. Edeme, hipertensiune arterială, convulsii, comă	Proteinurie
Procese înlocuitoare de spațiu cerebral Semne de focar prezente	Tumorile, hematoamele, anevrismele cerebrale	++	subacută/ cronică	Debut progresiv: tulburări de atenție, memorie, idee și de somn, cefalee, convulsii, semne de focar, confuzie, comă. Bradicardie, hipertensiune arterială, stază papilară	EEG, arteriografie, encefalografie gazoasă, scintigrafie, echografie cerebrală, tomografie axială computerizată
Traumatică Semne de focar absente	Comoția cerebrală	++	acută	Leziuni ale craniului. Cefalee, vărsături, confuzie, comă	L.C.R. deseori hemoragic
Altele	Epilepsia	+	acută, recidivantă	Debut brusc, convulsii clonice generalizate, pierderea urinei, fecalelor, limba mușcată, comă, apoi trezire/somn profund. Babinski	EEG

sîngelui și urinei. În această etapă se urmărește diferențierea encefalitelor infecțioase de encefalopatiile neinfecțioase și depistarea rapidă a meningoencefalitelor bacteriene, în scopul aplicării cât mai rapide a unei terapii etiopatogenice. În cazul suspectării unui proces înlocuitor de spațiu cranian se fac de urgență investigații para-

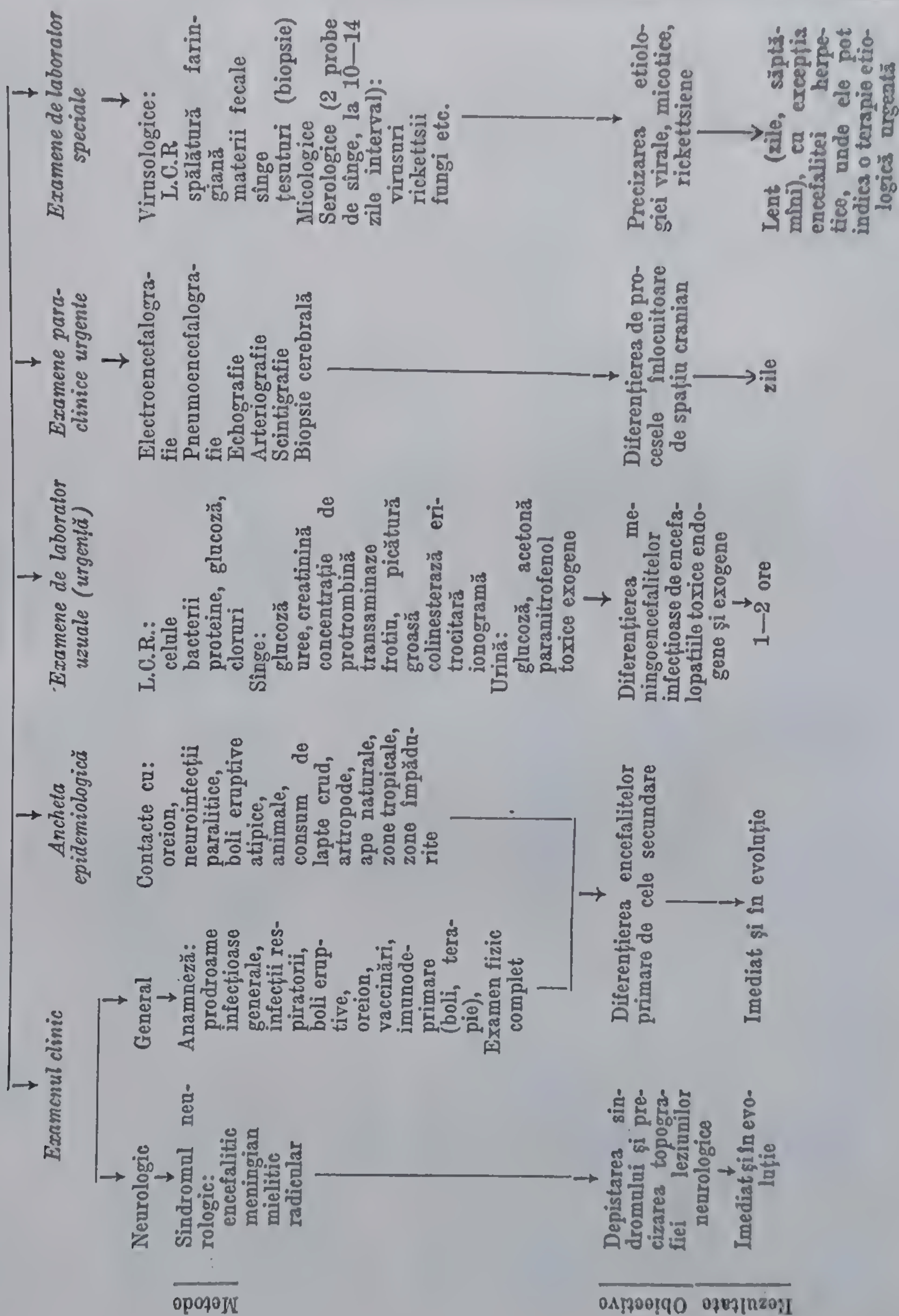
clinice de specialitate, neurologice și neurochirurgicale (EEG, encefalografie gazoasă, arteriografie și scintigrafie cerebrală etc.).

În etapa a 3-a se fac investigații de laborator de specialitate (virusologie, imunologie, morfologie etc.), în vederea precizării etiologiei encefalitelor primare. Se cercetează produsele ur-

Tabelul 12.XIII.

Diagnosticul complex al encefalomeningiomieloradiculitelor

Bolnav



Tabelul 12.XIV.

Manifestările principale ale sindromului encefalitic, mielitic, radicular, meningian

Sindromul	Funcții alterate (formațiuni neurologice afectate)	Manifestări clinice
Encefalitic	Corticale	Tulburări ale conștienței: somnolență, confuzie, obnubilare, comă Convulsii Agitație psihomotorie, tulburări psihice Tulburări de vorbire, vedere, auz etc.
	Piramidale	Reflexe osteotendinoase vii, inegale, clonus, spasticitate Paralizii/hemiplegii spastice (de tip neuron motor central) Semnele Babinski, Trömner-Hoffmann, Bechterew-Mendel, Rossolimo, prezente
	Trunchi cerebral (protuberanță, mezencefal, bulb)	Paralizii de nervi cranieni Tulburări vasomotorii Tulburări de sensibilitate Reflexe de postură
	Extrapiramidale	Hipertonie, contractură Mioclonii, tremurături Mișcări coreoatetozice
	Cerebeloase	Nistagmus Hipotonie Tulburări de coordonare (hiper/dismetrie), de echilibru
	Hipertensiune intracraniană (alterarea unor funcții multiple)	Cefalee, vărsături, bradicardie, hipertensiune arterială Convulsii, comă Tulburări respiratorii Stază/edem papilar
Mielitic	Substanța cenușie (poliomielită)	Paralizii flaște (de tip neuron motor periferic) Reflexe osteotendinoase, cutanate, abdominale, cremasteriene abolite; cutanat plantar indiferent
	Substanța albă	Paralizii (periferice, paraplegie, paralizie vezicală, constipație) spastice (de tip neuron motor central) Tulburări de sensibilitate, piramidale
Radicular	Rădăcinile posterioare	Dureri cu distribuție radiculară exacerbate de tuse și de strănut, hiperestezie, semnul Lasègue, anestezie, tulburări de sensibilitate profundă, abolirea reflexelor osteotendinoase
	Rădăcinile anterioare	Pareze/paralizii flaște (de tip neuron motor periferic), abolirea reflexelor osteotendinoase
Meningian	Hipertensiune intracraniană	Cefalee, fotofobie, grețuri, vărsături etc.
	Radiculită	Rahialgii, redoare de ceafă, semnul Kernig, Brudzinski etc.

mătoare: L.C.R., spălătura faringiană, singole, materiile focale, țesutul cerebral scos prin biopsie neurochirurgicală. Aceste investigații dau de obicei rezultate tardive și care nu au repercusiuni asupra terapiei în encefalitele primare virale, cu excepția encefalitei herpetice și a determinărilor fungice cerebrale, la care terapia etiologică are rol foarte important.

Encefalita herpetică, una dintre cele mai frecvente encefalite grave ale adultului, apare sporadic în tot cursul anului, independent de existența herpesului cutaneomucos. Ea are des aspect pseudotumoral, afectând de obicei lobul temporoparietal. L.C.R. este normal, sau ușor modificat nesugestiv. Diagnosticul poate fi precizat doar virusologic. Virusul (serotipul 1) este rar prezent în L.C.R. la adult, dar frecvent la sugar (mai ales serotipul 2), în cadrul formei diseminate („septicemice”) a infecției. El este însă prezent în țesutul cerebral unde poate fi repede evidențiat, prin imunofluorescență (cîteva ore), sau culturi (1—3 zile), în piese prelucrate imediat sau păstrate la -70° . Examenul histologic este doar sugestiv (incluzii intranucleare tip A Cowdry, „lacuri” de hematii).

Micozele cerebrale, de obicei cu aspect pseudotumoral, se diagnostichează prin evidențierea microscopică și culturală a fungilor în țesutul cerebral, uneori și în L.C.R.

Terapia encefalitelor este doar în puține cazuri etiologică, de cele mai multe ori fiind doar nespecifică. Întotdeauna ea este de *mare urgență*.

Terapia etiologică ocupă locul principal în meningoencefalitele bacteriene, purulente sau tuberculoase (vezi Meningitele), cu protozoare (mai ales malaria) și a encefalitelor din cadrul

tifosului exantematic, pneumoniilor, febrei tifoide, sifilisului. Ea completează terapia chirurgicală în micozele cerebrale.

Encefalita herpetică poate beneficia de o terapie antivirală cu medicamente foarte toxice, care trebuie aplicate doar în cazurile grave cu etiologie precis determinată. Se folosește idoxuridină (IDU) 100 mg/kg/24 ore, timp de 5 zile, administrată în perfuzii intravenoase de 45—60 minute la 12 ore interval, sau în perfuzii continue. Medicamentul produce efecte toxice în cursul sau după terminarea terapiei (leucopenie, trombocitopenie, diaree, leziuni hepatice, cutanate, alopecie), de obicei însă ușoare și reversibile. Monitorizarea continuă a bolnavului este indispensabilă. O experiență mai redusă este cu citozinarabinozida și cu adeninarabinozida (Ara—A) 5—10 mg/kg/24 ore, aceasta din urmă fiind cea mai promițătoare.

Terapia nespecifică se aplică în toate encefalitele nuanțat în funcție de gravitatea, forma clinică, complicațiile și sechelele apărute. În faza acută sînt necesare deseori măsuri de *terapie intensivă* aplicate continuu, sau doar în caz de stop respirator sau cardiac.

Bolnavii vor fi continuu supravegheați, asigurîndu-li-se permanent permeabilitatea căilor respiratorii, hidratarea și alimentarea corespunzătoare (parenteral la nevoie), echilibrul ionic, acidobazic și metabolic azotat, funcția cardiocirculatorie, renală și tranzitul digestiv.

Micile îngrijiri vor urmări evitarea infecțiilor bacteriene secundare respiratorii, a apariției escarelor și a tromboflebitelor. Ele constau în îngrijirea tegumentelor și a mucoaselor, modificarea frecventă a poziției în

pat, drenajul postural și aspirația de secreții nazofaringiene, percutările toracice puternice, masajele, mișcările pasive ale membrilor.

Hiperpirexia va fi combătută cu antitermice, învelișuri umede, pungi cu gheață aplicate pe regiunile laterocervicale, axilare, inghinale, eventual asociind clorpromazina. Unele rezultate favorabile au fost obținute prin hipotermie controlată (32°).

Convulsiile vor fi tratate și prevenite cu fenobarbital intramuscular (5—8 mg/kilocorp/24 ore) sau diazepam injectat intravenos (0,1 — 0,2 mg/kilocorp/24 ore).

Edemul cerebral inflamator poate fi doar în mică măsură combătut medicamentos. Se folosește prednisonul 1—2 mg/kilocorp/24 ore, hemisuccinatul de hidrocortizon 5—10 mg/kilocorp/24 ore, manitolul 20% intravenos 1—2 g/kilocorp/24 ore, glicerina *per os* (cu sonda nazogastrică la nevoie) cca 3 g/kilocorp/24 ore (în 3 prize), furosemida intravenos 2—3 mg/kilocorp/24 ore (doză unică, repetată la nevoie la 36—48 ore), sau cu efect mai redus, glucoza 20% intravenos.

Meclofenoxatul poate contribui la ameliorarea metabolismului celulelor nervoase.

În encefalitele pseudotumorale și în micozele cerebrale este necesară uneori explorarea și terapia neurochirurgicală.

În faza de remisiune și în sechelele motorii sau psihice, bolnavii vor fi asistați cu metode complexe de recuperare.

Profilaxia encefalitelor cuprinde măsuri foarte variate, corespunzătoare diverselor etiologii: combaterea agenților vectori (arbovirusuri), vaccinații (rujeolă, rubeolă, gripă, poliomi-

elită etc.), aplicarea corectă a diferitelor vaccinuri, cu respectarea contraindicațiilor, tratamentul etiologic precoce (meningoencefalite bacteriene, malarie etc.) ș.a.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Ackerman G. — Zentraleuropäische Enzephalitis, *Med. Klin.*, 1970, 65, 147.
- * * * — A milestone in multiple sclerosis, *Lancet*, 1976, 1, 459.
- * * * — Herpes encephalitis, *Brit. med. J.*, 1972, 1, 582.
- Hurwitz L. J. — Viral encephalitis, *Practitioner*, 1970, 204, 513.
- Neuhäuser G., Windorfer A. — Das klinische Bild der Enzephalitis im Kindesalter, *Dtsch. med. Wschr.*, 1973, 98, 235.
- Narayan O., Penney J. B., Johnson R. T., Herndon R. M., Weiner L. P. — Etiology of progressive multifocal leukoencephalopathy. Identification of papovavirus, *New Engl. J. med.*, 1973, 289, 1 270.
- * * * — Reye's syndrome, *Brit. med. J.*, 1975, 3, 662.
- Rosenthal M. S. — Viral infections of the central nervous system. *Med. clin. N. Amer.*, 1974, 58, 593.
- * * * — Slow virus infections. *Brit. med. J.*, 1974, 2, 343.
- Taindel C. L., Predescu I. — Infecțiile acute ale sistemului nervos central, Ed. medicală, București, 1975.
- Vivell O. — Viruserkrankungen des Zentralnervensystem, *Med. Klin.*, 1970, 65, 143.

12.3. POLIOMIELITA

Poliomielita, boală caracterizată prin asocierea unei meningite seroase cu paralizii de tip neuron motor periferic, este un sindrom polietologic. Înainte de introducerea vaccinărilor antipoliomielitice, ea era produsă cel mai frecvent de virusurile polio, tipurile 1,

2, 3, constituind cea mai importantă neuroinfecție prin numărul mare de cazuri, apărute în epidemii sau sporadic, prin frecvența ei gravitate imediată și prin sechelele produse. Actualmente, poliomielita este foarte rar produsă de virusurile polio, dar există un număr restrâns de boli foarte asemănătoare, dar de obicei cu evoluție benignă, produse de alte enterovirusuri (Coxsackie A tipurile 4, 7, 9, 10; Coxsackie B tipurile 1, 5; Echo tipurile 1, 4, 6, 9, 11, 16, 30, virusurile din vaccinul antipoliomielitic și virusul urlian). Diagnosticul etiologic, posibil doar prin investigații virusologice, este foarte important, mai ales din punct de vedere epidemiologic, în cadrul supravegherii infecțiilor cu virusurile polio care se pot înmulți îngrijorător în cazul relaxării programului vaccinarilor. Un număr mult mai redus de boli paralitice confundabile cu poliomielita sînt de alte etiologii infecțioase (encefalomielite virale primare sau secundare), sau neinfecțioase (encefalopatii diverse, intoxicații etc.).

Diagnosticul de sindrom poliomieltic se stabilește clinic. Boala începe uneori cu o „*boală minoră*“, cu durată de cîteva zile, în care apar manifestări de meningită seroasă, sindrom infecțios general nediferențiat, uneori manifestări respiratorii sau digestive moderate. Ulterior, apar *paralizii caracteristice de tip neuron motor periferic* (spinomuscular, infranuclear) care afectează nervii spinali și/sau cranieni. Paralizii interesează mușchi individuali, nesimetrice, variați, uneori și vezica urinară, sînt preponderent proximale, flaște, cu reflexe osteotendinoase abolite, însoțite uneori de dureri, hiperestezie, spasme musculare. Ele pot progresa timp de 2—3 zile, deseori regresează total sau parțial începînd

după 1—2 săptămîni, timp de săptămîni-luni, pînă la 2 ani, iar uneori rămîn definitive, cu atrofii musculare. Grave sînt *formele bulbare*, cu paralizii ale deglutiției și afectarea centrilor regulatori ai respirației și ai circulației, cele *spinale cervicotoracale* cu paralizii importante ale mușchilor respiratori și unele *polioencefalite*, cu agitație, confuzie, comă. În formele severe se adaugă *tulburări vegetative*: transpirații, tahicardie, hipertensiune, constipație, meteorism etc. Formele spinale, bulbare și encefalitice se pot prezenta izolate sau variat asociate (bulbospinale, bulboencefalitice etc.). În multe cazuri, boala se limitează la *poliomielită neparalitică*, care nu poate fi diferențiată de alte meningite seroase decît prin investigații virusologice.

Boala poate fi confundată cu alte encefalomielomeningoradiculite, polinevrite, sau uneori cu unele traumatisme ale membrilor, osteomielite, rahitism, boli care pot simula paralizii. În formele respiratorii pot apărea complicații variate: diverse dezechilibre, suprainfecții etc.

L.C.R. este constant modificat nespecific. El are cîteva zeci sau sute de celule nucleate/mm³ (la început uneori cu preponderență de polinucleare, dar ulterior cu predominanță de mononucleare). Proteinele sînt normale sau ușor crescute în prima săptămîină, dar cîteodată cu tendința de a crește la 50—100 mg/100 ml, pe măsură ce celulele nucleate scad (dissociația citoalbuminorahică). Glicorahia este normală.

Investigațiile virusologice sînt obligatorii pentru precizarea etiologiei sindromului poliomieltic. *Enterovirusurile pot fi izolate* frecvent din materiile focale, și mai rar din secrețiile faringiene, *L.C.R.* și țesutul nervos obținut

de la necropsie. *Diagnosticul serologic* se face prin reacția de neutralizare și cea de fixare a complementului efectuate în serul de fază acută și în cel din convalescență, recoltate la interval de cca 2 săptămâni. Sînt semnificative creșterile titrurilor de cel puțin 4 ori. Simpla izolare a virusului din materiile fecale nu confirmă etiologia, decît dacă se găsește și o dinamică semnificativă a anticorpilor serici corespunzători, deoarece există purtători fecali asimptomatici.

Tratamentul este nespecific, nuanțat în funcție de forma clinică și de complicații.

În *formele neparalitice* se urmărește combaterea durerilor și „spasmelor” membrelor prin împachetări calde umede și prin analgezice. Repausul strict la pat, cu evitarea oricărei agresivități în examinare și terapie, poate limita apariția și extinderea paralizii. Odată cu diminuarea marcată a simptomelor, se începe progresiv mobilizarea.

În *formele paralitice*, bolnavul necesită în plus o urmărire foarte atentă și un tratament complex axat pe mai multe obiective.

Primul obiectiv este *menținerea bolnavului în viață în faza acută* prin corectarea/supleerea funcțiilor deficitare. Cazurile cu paralizii respiratorii sau ale deglutiției vor fi supuse unui tratament intensiv de tip respirator: aspirații de secreții faringiene, traheostomie, respirație asistată sau controlată, alimentație și hidratare parenterale. Se urmărește restabilirea și menținerea echilibrelor funcționale diverse, tratamentul complicațiilor cardiovasculare (șoc, tromboflebite, insuficiență cardiacă etc.). Se previn (prin mici îngrijiri atente) și se tratează infecțiile bacteriene secundare (mai frecvent pulmonare).

Un alt obiectiv este *menținerea musculaturii paralizate într-o stare de troficitate bună*, cît mai îndelungat, în speranța revenirii funcției lezate care nu poate fi considerată ca terminată înainte de 2 ani. Aceasta se realizează prin fizioterapie complexă care poate fi începută la 3—4 zile după normalizarea febrei și după oprirea extinderii paralizii.

Prevenirea și terapia tulburărilor psihonevrotice — care apar deseori în formele paralitice (anxietate, depresiune etc.) — constituie un alt obiectiv.

Un ultim obiectiv este *corectarea sechelelor funcționale și anatomice definitive* prin măsuri ortopedice și chirurgicale și încadrarea bolnavului într-un program complex de recuperare.

Profilaxia poliomielitei se face foarte eficient prin folosirea mono-, bi- sau trivaccinului atenuat administrat peroral, în cursul primului an de viață, cu rapeluri la 1, 2 și 7 ani, asociind tulpinile vaccinale după schemele Ministerului Sănătății. Această vaccinare limitează, dar nu suprimă, circulația virusurilor poliomielitice sălbatice, astfel încît ele conferă protecție mare doar persoanelor vaccinate. Se înregistrează rare cazuri de complicații nervoase, mai ales produse de virusul vaccinal tip 3 care poate fi recunoscut prin anumiți markeri.

Bolnavii cu sindroame poliomielitice sînt izolați și declarați individual (grupa A).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Horstmann M. D. — Enterovirus infections of the central nervous system. The present and future of poliomyelitis, *Med. clin. N. Amer.*, 1967, 51, 681.
Weinstein L. — Poliomyelitis — a persistent problem, *New Engl. J. med.*, 1973, 288, 870.

12.4. RABIA

Rabia este o encefalită foarte rară, cu manifestări caracteristice și evoluție întotdeauna mortală la om, produsă de virusul rabic. Transmiterea infecției se face prin saliva diferitelor mamifere, în țara noastră mai ales vulpea, ciinele, pisica, excepțional ierbivorele, rozătoarele, lupul. Animalele sînt contagioase cu cîteva zile înainte apariției bolii și pînă la moartea lor. Boala nu este transmisibilă interuman, cu unele excepții neverificate obiectiv. Vulpile fac o formă de boală liniștită, animalele nu mai evită omul, pătrunzînd chiar în zonele locuite. Ciinele face de obicei o formă furioasă de boală, caracterizată prin agitație, modificări de comportament, tendința de a rătăci, de a înghiți obiecte necomestibile și de a mușca nemotivat. Animalul are hipersalivație, latră disfonic, are tulburări de echilibru, convulsii și paralizii finale, care uneori sînt singurele manifestări. Se pare că unii cîini vaccinați antirabic pot face forme inaparente de boală care sînt însă contagioase.

Diagnosticul se face în primul rînd pe criterii epidemiologice și clinice.

Epidemiologic este foarte sugestiv contactul anterior — mușcătura sau murdărirea cu salivă a unei soluții de continuitate cutanate — cu un animal bolnav sau suspect de rabie. Incubația medie este de 3—8 săptămîni, foarte rar sub 3 săptămîni, sau foarte lungă (1 an sau mai mult).

Clinic, boala începe progresiv, cu prodrome nespecifice care durează cîteva zile: febră, cefalee, mialgii, uneori discrete manifestări respiratorii sau digestive, anxietate, insomnie.

Primele simptome mai sugestive sînt durerile și paresteziile în regiunea mușcată, prezente în 30—80% dintre cazuri.

Urmează *faza caracteristică de rabie „furioasă”*. Bolnavul este foarte anxios, agitat, cu episoade scurte furioase, alternînd cu altele depresive, în care este lucid. El poate avea halucinații și convulsii. Aproape patognomonice sînt contracțiile violente ale musculaturii inspiratorii și faringolaringiene, cu apnee de cîteva secunde sau minute, care apar mai ales la tentativa de a înghiți apa sau saliva, apoi la simpla vedere, zgomot sau sugerare a apei (hidrofobia). Spasmele inspiratorii sînt declanșate și de curenții de aer (aerofobia), produși spontan, sau intenționat de către examiner, precum și de alți excitanți (zgomote, înțepături etc.). Treptat, apar paralizii ale deglutiției, fonației și ale altor nervi cranieni, hipersalivație, aritmie respiratorie și cardiacă, hiperpirexie. În cîteva zile, sindromul encefalitic se accentuează foarte mult, bolnavul devine inconștient, spasmele inspiratorii scad, apar paralizii flaște generalizate, comă. Bolnavul moare în cîteva zile, pînă la o săptămîină, excepțional în 10—12 zile.

Foarte rar, la bolnavii care au primit tratament antirabic, dar mai ales în rabia transmisă prin mușcătură de vampir, rabia ia de la început *aspectul „paralitic”*. În membrul mușcat apar dureri și paralizii care se extind după tipul Guillain-Barré sau ascendent, după tipul Landry, fără excitație și fără spasme respiratorii. Moartea se produce în cîteva zile, pînă la 2—3 săptămîni.

Clinic, rabia poate fi uneori confundată cu isteria, rabiofobia, unele psihoze, tetanosul, abcesele faringiene, diverse encefalomielite sau polinevrite (mai ales cele apărute după vaccinarea antirabică), intoxicația cu beladonă, *delirium tremens*.

Examenenele nespecifice de laborator sugestive sînt doar modificările L.C.R.

(ușoară limfocitoză și creștere a proteinelor), prezente în circa 25% din cazuri, și uneori o leucocitoză periferică importantă.

Investigațiile virusologice sînt doar excepțional aplicate în cursul bolii umane, din cauza dificultății și a randamentului lor slab față de valoarea diagnosticului clinico-epidemiologic. Aceste investigații sînt însă foarte utile a fi aplicate la animalele suspecte sau ucise, pentru ghidarea profilaxiei optime. Virusul rabic poate fi rapid depistat la om, prin imunofluorescență, pe amprente de cornee, rareori și pe secțiuni cutanate la gheață, sau în biopsii cerebrale. Testul este foarte specific, dar el este fals negativ în 60% din cazuri. Virusul poate fi izolat din salivă, lacrimi, biopsie cerebrală prin inoculare intracerebrală la șoarece, dar rezultatele pot fi obținute abia peste cel puțin 7 zile. Etiologia poate fi precizată și histologic prin găsirea corpilor Babeș-Negri în creier, rar în biopsie, mai frecvent în cornul lui Amon prelevat la necropsie.

Terapia rabiei nu poate evita moartea bolnavului, dar terapia intensivă cardiocirculatorie, respiratorie, de menținere a diferitelor echilibre vitale și de combatere a edemului cerebral poate prelungi puțin supraviețuirea. Recent s-au obținut 2 vindecări, pe bolnavi cu diagnostic incomplet demonstrat, prin terapie intensivă foarte agresivă (inclusiv curarizare) și prelungită. Deoarece rabia este o boală deseori autosterilizantă (virusul dispare spontan din creier, paralel cu atingerea unor titruri mari de anticorpi neutralizanți, începînd cam din ziua a 7-a), există unele speranțe de perspectivă în obținerea unor vindecări. Prognosticul ar putea fi ameliorat mai ales în rabia care apare la persoane vaccinate antirabice și în cazurile cu incubatie

mai prelungită, demonstrînd o virulență redusă a virusului.

Imunoterapia pasivă cu imunoglobuline umane hiperimune sau ser antirabice pare justificată, dată fiind prezența viremiei, dar valoarea lor practică nu este dovedită.

În mod curent se urmărește doar reducerea suferințelor bolnavului, prin sedarea sa puternică, deseori greu de obținut cu dozele maxime permise din droguri izolate, dar realizabilă prin asocieri (opioace, fenotiazine, cloral hidrat, scopolamină, diazepam etc.).

Profilaxia rabiei se face cel mai bine prin *combaterea rezervorului de virus*: combaterea vulpilor și a animalelor de casă vagaboande, vaccinarea anuală a cîinilor etc. Personalul care îngrijește bolnavi de rabie va evita contactul cutanat și mucos cu produsele patologice. Bolnavii sînt izolați și declarați (grupa A). Incidența rabiei la persoanele mușcate de animale bolnave este — în lipsa profilaxiei — de 5—70%, risc care poate fi mult scăzut — prin mijloace specifice și nespecifice — dar nu complet eliminat.

Măsura cu mult cea mai eficientă, mai simplă și nepericuloasă este *tratamentul corect imediat al plăgii* prin spălare abundentă cu soluție de săpun 20% sau *Bromocet* soluție 1%, aplicații de alcool etilic 50%, apă oxigenată, tinctură de iod. Plăgile mușcate nu se suturează (dacă au fost suturate se redeschid), se lasă să sîngereze și apoi să se vindece secundar. Cauterizarea plăgilor nu mai este practică.

Profilaxia specifică după mușcătură este grevată de unele complicații, fapt care pretinde mult discernămint în indicația ei. Serul antirabice aplicat în primele 1—2 (3) zile este sigur eficient, dar el dă o protecție scurtă, trebuind să fie asociat de multe ori

cu vaccinarea. Vaccinul are o eficiență încă discutabilă, mai ales în cazurile cu incubatie mai scurtă de 10 zile, dar aplicarea sa este obligatorie în expunerile grave.

Criteriul cel mai bun de apreciere a riscului de îmbolnăvire și deci a tipului de imunizare oportun, este *istoricul mușcăturii*. Se deosebesc, schematic, următoarele situații:

Riscul foarte mare este sugerat de gravitatea mușcăturii (directă, profundă, multiplă, cu distrugerii de țesuturi, la extremitatea cefalică sau degete, netratată corect local) și de situația animalului mușcător (evident bolnav — clinic și prin teste de laborator — sau suspect a fi bolnav, decedat, ucis și neexaminat virusologic și histologic, dispărut, mușcături fără provocare). În aceste cazuri se aplică în primele 48—72 de ore ser antirabic purificat și concentrat, local (tampoane pe suprafața plăgii și infiltrații în jur) și intramuscular în doză de 40 U.I./kilocorp. Mai lipsite de efecte secundare sînt imunoglobulinele umane antirabice în doză de 20 U.I./kilocorp. A 2-a zi se începe vaccinarea (injecții subcutanate, periombilicale) cu vaccin preparat pe creier de șoarece și inactivat cu betapropiolactonă. Se injectează zilnic 2 ml la adulți și 1 ml la copii mai mici de 10 ani, timp de 14 zile, făcînd cîte o injecție de rapel în ziua 24, 34 și 90 de la începutul terapiei (0,25 ml intradermic pe antebraț, în 2 puncte diferite).

Riscul mare inițial scade foarte mult dacă animalul supravegheat trăiește după 10 zile de la mușcătură, moment în care se poate întrerupe vaccinarea. La persoanele expuse profesional la infecție, se face vaccinarea profilactică cu 3 injecții intradermice cu 0,25 ml vaccin la 3 săptămîni interval, cu cîte

un rapel anual, și controlul titrului de anticorpi. În caz de expunere manifestă, acestor persoane li se fac 3 rape-uri intradermice la 3 săptămîni interval.

Riscul este foarte mic în mușcăturile ușoare făcute prin îmbrăcăminte, în zgîrieturi sau contact indirect, în caz de tratament local corect sau de animal mușcător sănătos cunoscut, precum și în regiunile în care nu au existat de mult cazuri de rabie. În aceste situații nu se face profilaxie specifică. Fac excepție mușcăturile grave și cele de la cap și mîini, cazuri în care se administrează numai ser antirabic. Vaccinarea se practică doar dacă animalul se îmbolnăvește ulterior.

Accidentele severe postvaccinale sînt de tip polinevritic sau encefalomicelitic și ele impun întreruperea vaccinării. *Incidentele locale și generale ușoare* permit de obicei continuarea vaccinării. Vaccinul preparat pe celule diploide umane pare să scadă foarte mult riscul actual de complicații care este cam de 1/2 000 (dintre care 15% mortale) și conferă protecția doar cu 3 injecții.

Bolnavii mușcați vor primi concomitent vaccin antitetanic și penicilină G timp de 4—5 zile, pentru profilaxia infecțiilor locale bacteriene.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- * * * — Diagnosis and management of human rabies, Brit. med. J., 1975, 3, 72.
- Hattwick M. A., Wels T. T., Stechschulte C. J., Baer G. M., Gregg M. B. — Recovery from rabies. A case report, Ann. int. Med., 1972, 76, 931.
- Maier M. — Tollwut. Prophylaxe heute, Gelben Hefte, 1975, 15, Heft 4, 172.
- * * * — WHO expert committee on rabies. Sixth report. WHO technical report series, 523, 1973, Genève.

12.5. TETANOSUL

Tetanosul este o boală gravă, foarte rară actualmente în țara noastră, determinată de exotoxina produsă de *Clostridium tetani*.

Accesta este un bacil strict anaerob, care produce spori foarte rezistenți și se găsește în sol și în materiile fecale ale animalelor și omului. El poate pătrunde în organism prin plăgi cutanate sau mucoase (uter) murdărite cu produse care conțin spori (praf, pământ, foarte rar instrumente). Dacă sînt realizate condiții de anaerobioză (plăgi profunde, cu distrugerii de țesuturi, sfăcele, corpi străini, asocieri de bacterii aerobe), se produce o infecție locală cu secreție de exotoxină care, ajungînd pe cale circulatorie și nervoasă la măduvă și bulb, perturbă mecanismul de inervație reciprocă de la sinapsele medulare, determinînd apariția de contracturi musculare caracteristice, locale sau/și generalizate, continue și paroxistice.

Diagnosticul se pune pe criterii epidemiologice și clinice.

După 1—2 săptămîni de la infecție, rareori mai devreme, uneori însă și după cîteva luni, apar contractii musculare tonice, progresive (de obicei începînd cu musculatura feței: trismus, facies sardonice), ale deglutiției, ale mușchilor spinali (rigiditate a coloanei vertebrale), uneori ale mușchilor adiacenți porții de intrare.

În *tetanosul generalizat* contractura se intensifică timp de cîteva zile, cuprinde alte grupe musculare (torace, abdomen, membre) și se însoțește de paroxisme spastice dureroase, variat distanțate, declanșate de cele mai mici excitații mecanice, auditive, luminoase. Bolnavii sînt anxioși, iritabili, dar perfect conștienți. Spasmele laringiene

și ale musculaturii respiratorii determină perioade de apnee tot mai severe, aspirația în laringe și trahee a secrețiilor faringiene, imposibilitatea tusei și a deglutiției ducînd la atelectazii, bronhopneumonii, deshidratare, denutriție. Relativ frecvent se produc tromboflebite și fracturi vertebrale decelabile doar radiologic. Poarta de intrare largă (uterină, sau ombilicală la nou-născut), vîrsta foarte mică sau mai mare de 50—60 de ani, incubatia mai scurtă de 7 zile, generalizarea și apariția paroxismelor în mai puțin de 2 zile, frecvența și intensitatea mare a contracturilor paroxistice, intensitatea mare a contracturii tonice, a tulburărilor de deglutiție și respiratorii și a sindromului de hiperactivitate simpatică (tahicardie, aritmii cardiace, labilitate tensională, vasoconstricție periferică, transpirații profuze, febră mare) sînt *criterii de prognostic foarte grav*. În cazurile care supraviețuiesc, contracturile încep să scadă în 2—3 săptămîni, dar dispariția completă poate surveni abia după cîteva luni.

Tetanosul localizat prezintă doar contracturi tonice în grupele musculare din jurul plăgii tetanigene care pot persista săptămîni și luni, evoluția fiind benignă.

Tetanosul cefalic apare după plăgi la cap sau după otite supurate. El are o incubatie de 1—2 zile, se însoțește de paralizii ale nervilor cranieni III, IV, VII, IX, X, XII, mai ales facialul (tetanosul Rose) și uneori se generalizează. Prognosticul este nefavorabil.

Mortalitatea generală în tetanos este de 25—55%, destul de puțin influențată de terapie, mult mai mare la vîrstele extreme.

Boala poate fi confundată cu intoxicația cu stricnină sau fenotiazine, cu

artritele temporomandibulare, isteria, rabia ș.a.

Metodele nespecifice de laborator nu ajută diagnosticul. L.C.R. este normal. Uneori se poate izola *Clostridium tetani* din plagă, dar identificarea sa precisă este dificilă.

Tratamentul tetanosului este în primul rând *nespecific*, prin metode complexe, nuanțate și combinate pe parcurs în funcție de forma clinică. El poate fi aplicat satisfăcător doar în unități corespunzător dotate tehnic. *Obiectivul principal* este *menținerea bolnavului în viață pînă la eliminarea spontană a toxinei*.

Micile îngrijiri sînt de cea mai mare importanță. Ele constau în evitarea excitațiilor externe care pot declanșa contracții paroxistice (cameră cu lumină scăzută, liniște, cît mai puține injecții), aspirarea secrețiilor faringiene, hidratarea și alimentarea suficiente (cu precauții pentru evitarea aspirației conținutului bucofaringian în trahee, preferabil prin sondă nazogastrică, la nevoie chiar prin gastrostomie), menținerea tranzitului intestinal și a igienei tegumentelor, poziționarea corectă și schimbarea periodică a poziției. Riscul de tromboflebite poate fi scăzut prin administrarea de acid acetilsalicilic 0,5—1 g, sau *Persantin* 200 mg/24 ore. Este obligatorie *supravegherea continuă*, pentru a se putea aplica de urgență metodele terapeutice necesare fazei evolutive respective. În permanență trebuie să se găsească la îndemînă, pentru tratarea promptă a episoadelor asfixice, un depărtător de mandibulă, dispozitive de administrare a oxigenului, medicamente relaxante și trusa de traheostomie. Personalul trebuie să cunoască tehnica respirației gură la gură și pe acela a masajului cardiac extern.

Tratamentul sedativ și miorelaxant constituie baza terapiei medicamentoase. Se urmărește o sedare medie a bolnavului, care să reducă contracturile, fără a deprima excesiv psihicul și centrul respirator. Sedarea de bază se face cu diazepam intravenos/intramuscular, 1,5—6 mg/kilocorp/24 ore (are și efect miorelaxant) sau clordiazepoxid (*Napoton*) peroral 15—20 mg/kilocorp/24 ore, la care se poate asocia cloralhidrat în clisme 6—10 g/24 ore, fenobarbital intramuscular 400—800 mg/24 ore, clorpromazină (*Plegomazin*) 50—100 mg/24 ore, sau petidină (*Mialgin*) 100—300 mg/24 ore intramuscular/intravenos (pentru adulți). Contracțiile paroxistice severe pot fi atenuate prin injectarea imediată, intravenos, de 10—20 mg diazepam.

Terapia intensivă respiratorie este indicată doar în cazurile severe, în funcție de criteriile citate anterior. Ea este foarte complicată, include riscuri suplimentare pentru bolnav (în special infecții bacteriene secundare, dezechilibre funcționale diverse, complicații pulmonare neinfecțioase) și nu ameliorează semnificativ rezultatele. Prin mijloacele terapeutice citate anterior, corect aplicate, această terapie poate fi deseori evitată. Conduasă de un specialist în terapie intensivă, ea cuprinde succesiv: traheostomia, alimentarea pe sondă nazogastrică sau prin gastrostomie, curarizare și ventilație asistată sau controlată.

Tratamentul etiologic are un rol secundar, dar trebuie totuși întotdeauna aplicat de la început. Se face *tratamentul focarului tetanigen* prin excizarea chirurgicală, cînd este posibil, sau măcar debridarea țesuturilor devitalizate și îndepărtarea corpurilor străine, după administrare de antitoxină local (10 000 U.I.) și pe cale generală. Cînd poarta de intrare este uterină, nu este

indicată histerectomia. Toxina fixată pe țesutul nervos nu mai poate fi desprinsă medicamentos, dar cea încă circulantă poate fi neutralizată cu ser antitetanic heterolog 5 000—50 000 U.I. la adult și 2 000—15 000 U.I. la copil. Injectarea se face — cu precauțiile necesare (vezi Imunizarea pasivă în terapia și profilaxia bolilor infecțioase) — jumătate din cantitate intravenos și restul intramuscular, în administrare unică. *Imunoglobulinele antitetanice umane*, injectate intramuscular 3 000—6 000 U.I., au avantajul lipsei de reacții alergice. După câteva zile se începe *imunizarea activă*, cu schema clasică, deoarece tetanosul nu imunizează bolnavul. Penicilina G 2 000 000 U.I. sau tetraciclina 2 g/24 ore, timp de 7 zile, au acțiune pe *Clostridium tetani*, fiind indicate mai ales atunci când focarul nu este abordabil chirurgical.

Recent s-au comunicat rezultate foarte bune — dar încă insuficient controlate — prin adăugarea unei injecții intrarahidiene de ser antitetanic heterolog 200 U.I. (la bolnavii mai mari de 16 ani), după o foarte bună sedare și începerea unei terapii (preferabil i.v.) cu betametazon 16—24 mg (echivalent cu hemisuccinat de hidrocortizon 400—600 mg sau prednison 100—150 mg).

Complicațiile infecțioase secundare nu pot fi prevenite cu antibiotice, dar ele vor fi tratate cu acestea atunci când s-au constituit.

Profilaxia se face în condiții excelente prin *vaccinarea întregii populații cu anatoxină tetanică purificată și adsorbită (ATPA)*. *Primovaccinarea se face la copii* cu trivaccin (Di-Te-Per) la vîrsta de 3—9 luni cu 3 doze de 0,5 ml intramuscular — administrate la 4 săptămîni interval. Se fac apoi 2

rapeluri de cîte 0,5 ml Di-Te-Per, după 6—9 luni și apoi după 18—24 luni, urmat de un rapel cu Di-Te după 3—4 ani. *Primovaccinarea la adulți* se face cu 0,5 ml ATPA, urmînd alte 2 injecții cu cîte 0,5 ml la interval de o lună și 1 an. La fiecare 5—10 ani, și în caz de producere a unei plăgi tetanigene la mai mult de 1 an după ultimul rapel, se fac rapeluri cu cîte 0,5 ml ATPA. Gravidele vor fi vaccinate, sau vor primi rapel, în luna a VI-a.

Toate plăgile, în special cele posibil tetanigene, vor fi corect tratate chirurgical, metodă de foarte mare eficiență chiar la nevaccinați și fără imunizare pasivă, dacă este aplicată în primele 6 ore. În cazul unor plăgi tetanigene la persoane nevaccinate, cu plăgi multiple, sau aflați în stare de șoc, se face *profilaxia pasivă* cu imunoglobuline antitetanice umane 250—500 U.I. intramuscular (protecția durează 4 săptămîni), sau — în lipsa lor — cu ser antitetanic heterolog 5 000—10 000 U.I. (protecția durează 2 săptămîni la prima administrare și mai puțin în caz de repetare a aceluiași ser heterolog). Se asociază și profilaxia cu penicilină sau tetraciclina pe timp de o săptămîină. Concomitent, se vaccinează complet bolnavul cu schema amintită, sau cu una rapidă (ATPA, 3 injecții intramuscular de 0,5 ml la 15 zile interval, rapel la o lună și 1 an).

Tetanosul se declară nominal (grupa A). Nu sînt necesare măsuri de izolare și de dezinfecție.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Sanders R. K. M., Martyn B., Joseph R., Peacock M. L. — Intrathecal antitetanus serum (horse) in the treatment of tetanus, *Lancet*, 1974, 1, 974.

- Smith J. W. G., Laurence D. R., Evans D. G.
— Prevention of tetanus in wounded.,
Brit. med. J., 1975, 3, 453.
Weinstein L. — Tetanus, New Engl. J.
med., 1973, 289, 1 293.

12.6. BOTULISMUL

Botulismul este o intoxicație rară, uneori foarte gravă, cu toxine produse de *Clostridium botulinum* în alimentele contaminate, și care are manifestări neurologice accentuate.

C. botulinum, bacterie strict anaerobă, care produce spori rezistenți la fierbere, este larg răspândit în sol și poate contamina alimente vegetale sau animale (mai ales cele semiconservate acasă) care pot avea aspect organoleptic normal sau alterat. Aici el secretă exotoxine termolabile extrem de puternice, de 6 tipuri antigenice diferite (A—E), dintre care tipurile A, B și E produc boala la om. Toxina, rezistentă la proteoliză, este rapid absorbită în stomac și intestinul superior, dar poate persista mai îndelungat în intestinul inferior și colon, determinând uneori o incubatie și evoluție prelungită. Locul principal de acțiune este placa terminală a diferiților nervi motori cranieni și periferici. Rareori toxina este resorbită din plăgi infectate secundar cu *C. botulinum*. Boala apare uneori în mici focare epidemice, la persoane care au consumat același aliment.

Diagnosticul prezumtiv se pune pe criterii epidemiologice și clinice.

La 12—36 de ore (rar 1—2 săptămâni) după ingestia alimentului contaminat, apar grețuri, vărsături, amețea, astenie, uscăciunea mucoaselor. Concomitent, sau după 1—2 zile, apar diverse paralizii: oculare (diplopie, strabism, tulburări de acomodare la distanță, midriază), faringolaringiene

(tulburări de deglutiție și fonație, dizartrie), periferico (musculatura respiratorie, coa proximală a membrilor, cu reflexo osteotondinoase conservate, coa a gâtului ș.a.), pe sistemul nervos vegetativ (moteorism, constipație, glob vezical). Insuficiența respiratorie paralică și obstructivă poate duce rapid la moarte. În cazurile favorabile, ameliorarea se produce în cca o săptămână, dar unele pareze pot persista săptămâni și chiar luni. Psihicul nu este afectat.

Foarte rar, botulismul poate apărea la sugari unde diagnosticul este sugerat de: slăbiciune inexplicabilă, tulburări de deglutiție, constipație, ptozis, scădere a reflexului fotomotor, stop respirator.

Boala poate fi confundată cu encefalomielitele, poliomiелita, poliradiculonevritele, scleroza multiplă, tumorile cerebrale, diversele intoxicații exogene.

Confirmarea diagnosticului și precizarea tipului antigenic se fac prin injectarea unor porțiuni din alimentul contaminat, materii fecale sau ser sanguin, intraperitoneal la șoareci neprotejați, și la alții protejați cu anti-toxine A, B, E. În 24 de ore, animalele neprotejate cu serul corespunzător mor. *C. botulinum* poate fi cultivat din alimentele contaminate.

Terapia specifică, de eficiență contestată, se face prin administrarea intravenos și intramuscular de urgență, cu precauțiile clasice, a 100 000 — 200 000 U.I. ser antitoxinic polivalent (A, B, E), chiar dacă bolnavul este depistat mai târziu (cu efecte mult mai reduse în acest caz), deoarece toxina poate persista până la 30 zile în circulație.

La aceasta se adaugă clisme și purgative pentru îndepărtarea toxinei rămase în tubul digestiv.

În cazurile grave, cu insuficiență respiratorie, se aplică măsuri de terapie

intensivă (aspirații de secreții faringiene, drenaj postural, traheostomie, respirație asistată etc.), hrănire și hidratare parenterală.

Guanidina hidroclică 15—35 mg/kilocorp/24 ore timp de 5—15 zile pare să dea rezultate favorabile prin acțiunea ei pe joncțiunea neuromusculară.

Bolnavii sînt declarați nominal (grupa A).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Merson M. J., Dowell V. R. — Epidemiologic, clinical and laboratory aspects of wound botulism, *New Engl. J. med.*, 1973, 289, 1 005.
- Sudre Y., Becq-Giraudon B., Boutaud Ph. — Le botulisme. Conduite thérapeutique à propos de 36 cas, *Sem. Hôp. Paris*, 1975, 51, 807.

12.7. POLINEVRITELE INFECȚIOASE

Mono- și polinevritele sînt un capitol de patologie foarte eterogen ca etiopatogenie, aspect clinic și prognostic. Ele au în comun lezarea — inflamatorie sau prin alte mecanisme — a trunchiurilor nervoase într-un anumit sector, de la emergența lor din măduvă și trunchiul cerebral pînă la periferie, cu apariția de tulburări motorii și/sau senzitive. Relativ frecvente la toate vîrstele, uneori foarte grave, aceste boli pun grele probleme de diagnostic și de terapie. Precizarea etiologiei are mare importanță, permițînd în unele cazuri o terapie cauzală eficientă.

Cîteva nevrite au o *legătură directă cu anumite infecții* (difteria, lepra, sifilisul, mononucleoza infecțioasă, herpesul zoster, meningita tuberculoasă,

oroionul, unele infecții cu enterovirusuri, micoplasme etc.).

Altele, mai numeroase, sînt asociate cu unele infecții, dar *legătura dintre ele este încă obscură* în parte (gripa și alte viroze respiratorii, hepatitele virale, febra tifoidă, rujeola, rubeola, varicela, scarlatina, febra tifoidă).

Poliradiculonevrita Guillain-Barré apare uneori după *diferite infecții acute care au posibil un rol complex patogenic*, poate și prin activarea unui virus latent.

Alt grup, în sfîrșit, sînt *complicații ale unor imunizări active* (contra poliomielitei, rabiei, variolei, pertussis) sau pasive (boala serului).

Numeroase alte nevrite sînt de *etiopatogenie neinfecțioasă*: toxică exogenă (alimente, medicamente și alte toxice organice și anorganice), toxică endogenă-metabolică (porfirie, diabet, uremie, avitaminoze, graviditate, amiloidoză etc.), neoplazică (cancere, hemopatii maligne, gamopatii), collagenotică (poliarterita nodoasă), vasculară (ateroscleroza), mecanică (traumatisme, discopatii), genetică, asociate cu boli de etiologie necunoscută (sarcoidoză) ș.a.m.d.

Peste 50% din cazuri rămîn încă de *etiopatogenie nedeterminabilă*.

Diagnosticul parcurge de obicei 2 etape.

Prima etapă este a diagnosticului de boală (nevrită), prin depistarea tulburărilor motorii și/sau senzitive care respectă distribuția topografică a unui sau mai multor nervi afectați. Într-una sau mai multe grupe musculare, simetric sau asimetric, staționar sau progresiv ca intensitate și distribuție topografică, apar una sau mai multe din manifestările: slăbiciune musculară, pareze sau paralizii, mai frecvent distale și în membrele inferioare, atrofii,

parostozii, dureri spontane sau la comprimarea maselor musculare, tulburări ale sensibilității superficiale și profunde. Reflexele osteotendinoase din teritoriile afectate sunt abolite, colo cutanate pot fi prezente. Sfincterii nu sunt afectați de obicei.

Grave sunt formele de polinevrite ascendente (tip Landry) și cele care produc de la început paralizii respiratorii sau faringolaringiene.

Diagnosticul de nevrită poate fi dificil în unele forme pur senzitive (algiile și paresteziile putând fi confundate cu reumatisme diverse, tulburări funcționale psihice etc.) sau pur motorii (confuzie cu mielitele, miopatiile ș.a.). În afara manifestărilor de nevrită, se asociază uneori și manifestări din partea altor segmente ale sistemului nervos, măduvă, bulb etc. (de exemplu, în accidentele postvaccinale).

Unele *examene nespecifice de laborator și paraclinice* pot ajuta diagnosticul de nevrită. L.C.R. are deseori proteine variate crescute și uneori ușoară creștere a numărului de leucocite în radiculite, dar este normal în nevritele periferice. Electromiografia și examenul electric al nervilor periferici permit diferențierea de miopatii și mielite. Colaborarea cu neurologul este indispensabilă.

Într-a doua etapă se urmărește stabilirea etiopatogeniei. Ancheta epidemiologică, anamneza și examenul clinic obiectiv general, amănunțit și complet, sunt premisele care permit o primă orientare etiologică, precum și selectarea investigațiilor de laborator cele mai indicate.

Unele *constelații de manifestări neurologice și extraneurologice* sugerează anumite etiologii.

Poliradiculonevrita Guillain-Barré, stabilizată sau ascendentă tip Landry,

este caracterizată printr-o evoluție acută cu paralizii, uneori relativ simetrice, care apar în membrele inferioare și se pot extinde în câteva zile în mușchii trunchiului, ai membrilor superioare și apoi ai craniului, antrenând uneori disfuncții grave respiratorii, ale deglutiției și fonației. În teritoriile nervoase afectate există de obicei parestezii, mai rar tulburări ale sensibilității profunde. Modificările L.C.R. sunt aproape constante: disociație citoalbuminorahică (număr de celule normal sau foarte puțin crescut, albuminorahie crescută). În cazurile în care nu survine moartea prin insuficiență respiratorie, se produce întotdeauna o vindecare completă în câteva săptămâni sau luni (sau peste mai mult de un an). Etiologia este de cele mai multe ori obscură, posibil infecțioasă sau postinfecțioasă. Un număr redus de cazuri sunt întâlnite tardiv după difterie (polinevrita periferică apare la 4—8 săptămâni după paralizii laringofaringiene inițiale), sau în cursul mononucleozei infecțioase, hepatitelor acute virale (excepțional) sau al unor boli neinfecțioase (poliarterita nodoasă, porfirie, unele intoxicații exogene, cum este aceea cu fosfat de triortocresil ș.a.).

Mono- sau polinevrite asimetrice pot fi produse de diverse infecții.

Nevritele difterice pot surveni în 3 perioade diferite ale bolii. În *perioada proximală*, care începe din ziua a 2-a—a 5-a de la apariția difteriei faringiene și mai ales a celei laringiene, pot apărea paralizii ale vălului și faringelui (voce nazonată, refluarea lichidelor pe nas, tulburări de deglutiție). Nevritele apar însă mai frecvent în *perioada intermediară* (săptămâna a 2-a—a 6-a), când se pot instala paralizii oculare (ale mobilității globilor oculari și ale acomodării), dar și paralizii ale oricărui nerv

periferic (membre, mușchi intercostali, diafragm — cu tulburări respiratorii). Toate aceste nevrite sînt aproape exclusiv motorii și se însoțesc de tulburări cardiovasculare. Nevritele membrilor periferice apar uneori într-o *perioadă tardivă*. La 2—3 luni și chiar mai tîrziu după infecția difterică pot apărea diverse paralizii care progresează lent sau — excepțional — foarte rapid (tip Landry), uneori hiperestezie sau anestezie „în mînușă” sau „în ciorap” și — deseori — disociație citoalbuminorahică. Toate aceste paralizii retrocedează complet, rapid sau doar în multe luni. Diagnosticul etiologic este ajutat de prezența anterioară, uneori foarte îndepărtată, a difteriei care trebuie atent cercetată în orice polinevrită. Etiologia poate fi uneori determinată prin găsirea *Corynebacterium diphtheriae* toxigen în faringe, chiar după mai multe săptămîni, în cazurile netratate cu antibiotice (vezi Difteria).

Nevrita zosteriană este inițial exclusiv senzitivă. Cu cîteva zile înainte de apariția placardului veziculos cu distribuția nervoasă caracteristică, apar hiperestezii sau dureri vii în teritoriile ganglionilor spinali afectați. Uneori pot apărea și pareze/paralizii, mai ales în zona oftalmică, care se poate însoți de paralizie facială (sindromul Ramsay Hunt). Nevralgiile postzosteriene sînt uneori foarte accentuate și prelungite pe săptămîni sau luni.

Nevritele leproase (senzitive, cu evoluție subacută-cronică) sînt deseori prima expresie a bolii. Pe o mică zonă de piele se constată o scădere apoi dispariția sensibilității, succesiv la temperatură, la atingere și apoi la durere. Ulterior, apar modificări sugestive ale pielii respective: macule hipopigmentate, net delimitate, cu evoluție centrifugă, distribuite asimetric, în *lepra*

tuberculoidă, sau macule depigmentate, papule, noduli, difuz conturați, pe față (facies leonin), urechi, coate, genunchi etc., deseori distribuite simetric, obstrucție nazală, laringită, în *lepra lepromatoasă*.

Ulterior, în ambele forme, dar mai ales în cea tuberculoidă, sînt afectați mai mulți nervi periferici sau cranieni. Trunchiurile lor se îngroașă, devenind palpabile, apar dureri și anestezii accentuate, atrofii, contracturi, tulburări trofice importante (ulcere atone, amputații spontane). Diagnosticul etiologic este confirmat prin evidențierea microscopică a *Mycobacterium leprae*, mai ușor în forma lepromatoasă, în secrețiile sau gratajul de mucoasă nazală sau în biopsii cutanate sau nervoase.

Paralizia facială este cea mai frecventă paralizie a omului. De cele mai multe ori este de etiologie idiopatică. Uneori etiologia poate fi determinată, ea fiind infecțioasă (otomastoidită, nevrită zosteriană sau cu alt virus) sau neinfecțioasă (traumatism, spasm vascular, tumori). De cele mai multe ori este afectat trunchiul nervos, în preajma orificiului stilomastoidian (paralizia Bell). În cîteva ore întreaga musculatură facială este paralizată unilateral, fanta palpebrală rămîne deschisă, uneori dispăre gustul în 2/3 anterioare ale limbii și există ușoară pleiocitoză în L.C.R. Aproape întotdeauna se produce o vindecare totală în cîteva săptămîni.

Tratamentul de bază al polinevritelor infecțioase — cu excepția leprei — este *nespecific*.

Durerile sînt combătute prin aplicații umede, calde, acid acetilsalicilic, *Algocalmin*, antinevralgice, la nevoie opiacee sau succedanee. Neurolepticele (clorpromazina, levomepromazina) dau rezultate bune în durerile și paresteziile

greu localizabile, iar timolepticele (imipramina — *Antideprin*) în durerile bine localizate.

Prednisonul grăbește vindecarea paraliziei faciale idiopatice dacă este aplicat în primele 3 zile. În poliradiculonevrita Guillain-Barré, forme ușoare și medii, el prelungește durata bolii, iar în formele severe este ineficace. Pare să dea unele rezultate în formele recidivante.

Vitaminele sînt indicate doar în avitaminoze, ele fiind ineficace în polinevritele infecțioase.

Micile îngrijiri sînt extrem de importante în toate cazurile severe. Bolnavii trebuie alimentați și hidratați corect și li se conferă o poziție confortabilă, schimbată periodic. Se asigură tranzițul intestinal și diureza, se previn escarele, tromboflebitele, infecțiile secundare. În paralizii faciale, pleoapele paralizate se mențin închise în cursul somnului.

Paralizii respiratorii și ale deglutiției necesită o terapie intensivă respiratorie adaptată la caz: aspirație a secrețiilor faringiene, drenaj postural, traheostomie, respirație asistată/controlată și măsuri de menținere a diverselor echilibre fiziologice perturbate (hemodinamic, hidroelectrolitic, acidobazic etc.).

În faza de remisiune se face o terapie complexă de recuperare funcțională.

Polinevritele difterice vor fi tratate cu ser antidifteric doar dacă se instalează curînd după infecție, și atunci cu eficacitate mică. În cazul persistenței *Corynebacterium diphtheriae* în faringe, se va face sterilizarea cu penicilină G sau eritromicină aplicate timp de 10—14 zile.

Lepra este tratată cu sulfone (*Dapsone*) 50 mg (la adult), o dată pe săptămîină, timp de ani.

Profilaxia în lepră și difterie se face prin izolare și declarare obligatorie (grupa A).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- * * * — Aetiology of Bell's palsy, *Brit. med. J.*, 1971, 4, 2.
- Godall J. A. și colab. — Effect of corticosteroids on course of Guillain-Barré syndrome, *Lancet*, 1974, 1, 524.
- H.E. — Behandlung der Polynevritiden. *Dtsch. med. Wschr.*, 1971, 96, 1 442.
- * * * — Relapsing polyneuropathy and corticosteroids. *Brit. med. J.*, 1971, 1, 62.

12.8. ABCESUL CEREBRAL

Abcesul cerebral este o complicație gravă, apărută cel mai frecvent ca urmare a unor supurații cronice otice, mastoidiene sau sinuzale, alteori după supurații pulmonare, cardiopatii congenitale cu șunt dreapta-stînga, septicemii, plăgi craniene. Etiologia este variată, incluzînd mai ales bacteriile piogene (stafilococi, pneumococi, streptococi) și mai rar infecțiile cu bacterii enterale, anaerobe sau mixte. La intervenția chirurgicală sau la necropsie, unele abcese sînt sterile. Ele pot fi localizate oriunde în creier, dar mai frecvent în lobul temporal.

Diagnosticul clinic este prezumtiv. *Fenomenele infecțioase generale* pot preceda sau însoți evoluția, dar, atunci cînd se produce încapsularea abcesului, ele dispar.

Suspiciunea — care constituie 50% din asigurarea diagnosticului — este dată de apariția, în cazul bolilor favorizante amintite, a unor *fenomene de hipertensiune intracraniană*: cefalee, vărsături, bradicardie, hipertensiune arterială, tulburări de ritm respirator,

de somn, de memorie, edem, apoi stază papilară etc. Suspiciunea crește mult dacă apar *semne de focar cerebrale* (convulsii, paralizii, modificări de reflexe, hemianopsie etc.) sau *cerebeloase* (dismetrie, ataxie etc.), precum și *modificări moderate ale L.C.R.* (creșterea celulelor nucleate și a proteinelor). Evoluția este subacută, rareori cronică, de obicei foarte gravă.

Boala poate fi confundată cu encefalitele, tromboflebitele cerebrale, empiemele subdurale, procesele neinfecțioase înlocuitoare de spațiu cerebral (tumori, hematoame etc.).

Explorările paraclinice, neurologice și neurochirurgicale, ca EEG, encefalografia gazoasă, dar mai ales arteriografia, scintigrafia sau tomografia axială computerizată confirmă de obicei existența unui proces înlocuitor de spațiu cerebral, dar doar puncția sau intervenția chirurgicală confirmă etiologia supurativă. Colaborarea cu specialistul neurolog, otorinolaringolog, neurochirurg și bacteriolog (frotiuri și culturi aerobe și anaerobe din puroi) este indispensabilă.

Tratamentul trebuie adaptat la fiecare caz în parte.

În cazurile incipiente se face de urgență asanarea chirurgicală a eventualei supurații otomastoidiene până la *dura mater* și tratament masiv cu antibiotice selecționate după bacteriile găsite în puroiul respectiv, sau în asocieri care includ de obicei gentamicina și lincosanide sau metronidazol. Concomitent se aplică tratamente de combatere a edemului cerebral (manitol și/sau furosemid intravenos etc.). Această atitudine poate duce la vindecare, sau doar la mascarea evoluției ulterioare. De cele mai multe ori este necesară terapia neurochirurgicală: punționarea abcesului cu instilare

locală de gentamicină, drenaj și ulterior excizie (posibilă uneori de la început în abcesele încapsulate).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- * * * — Brain abscess, Brit. med. J., 1975, 3, 504.
Paillas J. E., Peragut J. C., Ugarte S. — Les abcès du cerveau au cours des cardiopathies congénitales. À propos de 12 cas opérés. Revue de la littérature, Sem. Hôp. Paris., 1976, 52, 1 129.

12.9. EMPIEMUL SUBDURAL

Denumit greșit și abces (el este în realitate o supurație a spațiului situat între *dura mater* și arahnoidă), empiemul subdural apare ca o complicație a sinuzitelor, mai rar a meningitelor sau septicemiilor, de obicei la persoane de 10—20 de ani. Supurația este produsă mai frecvent de streptococi și de anaerobi stricți.

Diagnosticul este sugerat de apariția, în cadrul unei acutizări a unei sinuzite sau mastoidite cronice, cu fenomene infecțioase generale (febră, leucocitoză etc.), a manifestărilor: cefalee accentuată, convulsii jacksoniene, hemiplegie, sindrom meningian cu L.C.R. cu modificări inflamatorii de vecinătate (steril, cu câteva sute de limfocite și polinucleare/mmc, cu proteinele crescute la 100—400 mg/100 ml). Puncția rahidiană poate fi periculoasă, declanșând uneori, în următoarele 8—12 ore, o hernie transtentorială. Netratată, boala evoluează foarte grav, ducând în câteva zile la comă și moarte.

Arteriografia carotidiană, scintigrafia și tomografia axială computerizată pot preciza localizarea supurației, permițând punționarea, exame-

nul bacteriologic al puroiului și orientarea intervenției chirurgicale.

Tratamentul constă în drenaj chirurgical asociat cu antibioticoterapie generală (penicilina și cloramfenicolul par cele mai indicate) și eventual locală (gentamicină).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

* * * — Nova et vetera, *Lancet*, 1976, 1, 676.

12.10. ABCESUL EXTRADURAL

El este produs de obicei de o osteomielită craniană, consecință a unor infecții, de obicei cronice, otice sau sinuzale.

Diagnosticul este sugerat de prezența, în cadrul unor manifestări infecțioase generale reduse, a unei dureri sinuzale sau otice persistente, care însoțește scurgerile purulente respective. Foarte rar se produc paralizii de nervi cranieni, convulsii, modificări de L.C.R.

Examenul ORL, radiografiile craniene, uneori explorările paraclinice neurochirurgicale pot confirma diagnosticul.

Terapia este de drenaj chirurgical asociat cu antibioticoterapie sistemică (de obicei oxacilină și gentamicină).

12.11. TROMBOFLEBITELE INTRACRANIENE

Tromboflebitele intracraniene, supurate sau aseptice, sînt urmarea unor infecții locale adiacente (ale feței, cum este stafilococia buzei superioare sau a nasului, ale sinusurilor, urechii,

mastoidei), ale unor infecții locale situate la distanță (postoperatorii, sau mai ales ale sferei genitale feminine), ale unor infecții sistemice (septicemii, endocardite), sau ale unor boli neinfecțioase (cardiopatii congenitale, policitemie etc.). Ele interesează mai frecvent sinusul lateral sau cavernos, dar și alte vene de dimensiuni variabile.

Diagnosticul este pus clinic, pe manifestările indirecte, deseori cu un grad mic de certitudine.

Importantă este depistarea bolilor favorizante amintite anterior și a unui sindrom infecțios general, de obicei cu febră mare, oscilantă sau intermitentă, cu frisoane, pe fondul cărora apar manifestările neurologice.

Tromboflebita sinusului lateral apare de obicei în cadrul unor otomastoidite cronice, neglijate, uneori chiar latente. Mastoida este tumefiată, dureroasă la presiune, cu venele dilatate. Bolnavul are cefalee, vertije, acufene, uneori indurația dureroasă a jugularei interne, edem papilar. Testul Queckenstedt este pozitiv (presiunea L.C.R. nu crește) la comprimarea jugularei, unilateral, de aceeași parte, și negativ (presiunea L.C.R. crește) la comprimarea jugularei controlaterale.

Tromboflebita sinusului cavernos apare mai ales după infecțiile orbitei, nazofaringelui sau sfenoidului. Caracteristice sînt chemozisul, proptoza (propulsia globului ocular), edemul palpebral și paraliziiile nervilor III, IV, V (ramura oftalmică) și VI. Uneori fenomenele se bilateralizează.

Alte tromboflebite pot produce simptome foarte puține: convulsii, sau diverse semne de focar, în funcție de topografia lor.

L.C.R. este normal sau uneori ușor xantocrom.

Terapia tromboflebitelor se adresează în primul rînd infecției inițiale

care trebuie eradicată urgent cu antibiotice judicios alese și la nevoie și chirurgical, după amendarea fenomenelor cerebrale. La aceasta se adaugă tratamentul edemului cerebral (manitol sau/și furosemid intravenos), hidratarea, alimentarea, menținerea echilibrului fiziologic. Asocierea anticoagulantelor poate avea efecte favorabile.

12.12. ABCESUL EPIDURAL SPINAL

Această supurație gravă este urmarea unei infecții cutanate de vecinătate (furunculoză), a unei metastaze hematogene produse în cursul unei bacteriemii sau septicemii sau a unor traumatisme locale (puncții, accidente etc.).

Ea poate afecta doar spațiul epidural sau poate fi însoțită de osteomielită vertebrală adiacentă. Este produsă de obicei de stafilococi, dar uneori și de alte bacterii, inclusiv *M. tuberculosis*, sau fungi.

Diagnosticul se pune în prezența unui sindrom infecțios general asociat cu dureri vertebrale și de tip radicular. După câteva zile / săptămâni se instalează rapid un sindrom de mielită transversă (paraplegie cu anestezie în același teritoriu, reflexe osteotendinoase abolite, tulburări sfincterice), care realizează aspectul de „șoc spinal”. L.C.R. are modificări inflamatorii de vecinătate: este steril, conține câteva sute de limfocite și polinucleare / mmc, proteine 100—400 mg/100 ml. Testul Queckenstedt este pozitiv.

Mielografia de urgență confirmă compresia medulară și orientează terapia chirurgicală.

Terapia trebuie aplicată urgent, înainte ca leziunile medulare să fie ireversibile. Se combină laminectomia și drenajul cu antibioticoterapia orientată după examenul bacteriologic al puroiului extras.

BOLILE INFECȚIOASE ERUPTIVE

Un număr limitat de boli infecțioase specifice (monoetiologice) sînt însoțite constant de erupții generalizate caracteristice care constituie una din manifestările lor majore și ușurează mult diagnosticul clinic: scarlatina, rujeola, rubeola, eritemul infecțios, varicela-zoster, vaccina, variola, tifosul exantematic, febra butonoasă ș.a. Investigațiile de laborator servesc aici de obicei la confirmarea diagnosticului clinic.

Alte numeroase boli infecțioase mono- sau plurietiologice sînt însoțite inconstant de erupții, în general discrete, variate de la un caz la altul, necaracteristice, tranzitorii, care uneori ușurează, dar alteori complică diagnosticul: mononucleoza infecțioasă, enterovirozele, leptospirozele, febra tifoidă, septicemiile ș.a. Investigațiile de laborator sînt adesea în acest caz singurele care permit precizarea diagnosticului etiologic.

În cursul diverselor terapii apar uneori erupții medicamentoase imediate sau tardive, de tip boala serului,

în general ușor de recunoscut prin caracterul lor alergic și dispariția de obicei promptă după întreruperea medicamentului respectiv.

Numeroase boli febrile neinfecțioase pot fi uneori însoțite de manifestări cutanate sugestive sau atipice: hemopatiile maligne, bolile de țesut conjunctiv, vasculitele, granulomatozele ș.a. Doar explorările de laborator, mai ales cele hematologice, imunologice și histologice, permit aici precizarea diagnosticului.

13.1. SCARLATINA

Scarlatina este produsă de *Streptococcus pyogenes* betahemolitic grupa A posesor de toxină eritrogenă. Ea apare sporadic sau epidemic, de obicei la copii.

Diagnosticul clinic se pune de obicei ușor pe incubția scurtă (2—5 zile), debutul brusc cu febră, vărsături, dureri faringiene, prezența unei angine intens hiperemice sau pultacee, cu adenită cervicală și instalarea după

12—72 ore a exantemului, fin papulos, aspru la palpare, uneori și microveziculos, pruriginos. El apare mai întâi și este mai intens pe gât, axile, plicile cotului, cuprinzând roșea și trunchiul și extremitățile. La plici se pot vedea dungi hemoragice (semnul Grozovici-Pastia). Faciesul este congestionat, cu o paloare circumorală. Limba, intens saburală la început, începe să se descuameze în zilele următoare, devenind roșie pe vîrf și margini și ajungînd ulterior la aspectul „zmeuriu” (roșie intens și cu papilele proeminente). După 4—7 zile, febra scade, erupția se stinge (păstrînd uneori niște microcruste hematice în urma gratajului) și apare o descuamație proporțională cu intensitatea erupției, fină, furfuracee pe trunchi și membre, în lambouri la degete, palme și plante.

Complicațiile septice (otite medii, sinuzite, adenoflegmoane) sînt rare. Deseori apare în cursul bolii o nefrită toxică tranzitorie, benignă. Cazurile de scarlatină toxică, malignă (stare generală alterată, erupție foarte intensă, cianotică, vărsături accentuate, hemoragii, convulsii, confuzie, comă) sînt foarte rare. Cele mai importante sînt complicațiile imunologice tardive (săptămîna a 2-a—a 3-a): glomerulonefrita difuză acută, reumatismul acut post-streptococic, endomiocardita, purpura, reluarea febrei însoțită de adenite („boala a 2-a”).

Investigațiile de laborator utile sînt: leucograma (leucocitoză cu polinucleoză neutrofilă și eozinofilă), izolarea streptococilor betahemolitici grupa A din exsudatul faringian și creșterea titrului ASLO (tardiv, în convalescență).

Terapia de bază este cu penicilină, aplicabilă după mai multe scheme, acoperind minimum 10 zile: penicilină, G i.m., 800 000—1 600 000 U.I./24 ore

la 6—12 ore interval, *Efitard* i.m. 2 fiole de 400 000 U.I. la adulți și o fiolă la copiii sub 12 ani / 24 de ore, penicilină V. p.o., pe nemîncate, 1 000 000 U.I. la adulți, 400 000—600 000 U.I. la copii, *Moldamin* i.m. 1 200 000 U.I. la adulți și 600 000 U.I. la copii, la 3—4 zile interval. Bolnavii hipersensibilizați la penicilină vor fi tratați cu eritromicină.

În formele toxice pot fi utile gama-globulinele standard (conțin anti-toxină) sau — mai puțin recomandabil — serul antiscarlatinos eterolog Dick-Dochez (100—200 ml i.m., cu precauțiile necesare).

Repausul la pat va fi menținut toată perioada febrilă în care se va da și o dietă ușoară, nu desodată (lipsa sării nu previne glomerulonefrita).

Profilaxia. Boala se declară și se izolează obligatoriu (grupa A) 7 zile, primind la plecare *Moldamin* 600 000—1 200 000 U.I. În focarele din colectivități de copii poate fi indicată uneori aplicarea uneia din schemele menționate contactilor care au streptococi betahemolitici în faringe.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Taindel Cl. și colab. — Scarlatina la copii în 1975. Aspecte clinice și terapeutice, *Viața med.* (Buc.), 1976, 23, 259.

13.2. RUJEOLA

Rujeola este o boală virală foarte contagioasă. Ea are încă o importanță foarte mare pentru copiii mici care pot face complicații septice grave.

Diagnosticul clinic este ușor de pus în general. După o incubatie de 10—12 zile, se instalează *perioada catarală*, cu aspect pseudogripal (febră, curba-

tură, catar oculonazal și laringian, tuse) și care durează 3—5 zile. În această fază necaracteristică, dar foarte contagioasă, diagnosticul este posibil doar prin căutarea și găsirea petelor Koplick pe mucoasa jugală în dreptul primului molar inferior: un număr moderat de mici pete albe proeminente înconjurate de un halou congestiv. Faringele este roșu și deseori există mici pete hemoragice pe fundul său și pe vâl. *Perioada eruptivă* începe în ziua a 3-a—a 4-a prin apariția retroauricular, pe gât și față, apoi în următoarele 3 zile pe torace, abdomen și în sfârșit pe membre, a unor macule congestive foarte puțin reliefate, catifelate, ce se extind periferic, formând placarde care includ însă întotdeauna și zone de piele de aspect normal. În 2—3 zile, erupția începe să pălească în ordinea apariției, lăsând o discretă pigmentare cafenie și deseori o descuamație foarte fină.

Complicațiile cele mai importante apar la copiii mici și sînt produse de suprainfecții bacteriene (stafilococi, streptococi, pneumococi, *H. influenzae*, bacili enterali gramnegativi aerobi, bacilul tuberculozei): bronhopneumonii, otite, mastoidite etc. Complicații mai rare sînt produse chiar de virusul rujeolei: pneumonii interstițiale, laringotraheobronșite obstruante, bronșiolite, keratite, miocardite, nevrite optice, adenopatii mezenterice, enterite. Excepțional, pot apărea — în prezența unor anomalii imunologice — 2 forme speciale de infecție rujeolică, întotdeauna mortale, neînsoțite de erupții: panencefalita sclerozantă subacută (cu incluzii, Dawson), cu o evoluție de luni-ani, și pneumonia progresivă Hecht cu celule gigante. Infecția rujeolică pare să aibă rol uneori și în etiopatogenia sclerozei multiple.

Encefalita postrujeolică, cu patogenie foarte probabil imunologică, este frecventă subclinic (50% dintre bolnavi au modificări ale EEG!), dar foarte rară clinic (circa 1/1 000 cazuri). Ea apare mai ales la copiii de peste 10 ani, în ziua a 4-a — a 5-a de erupție, brusc, cu febră, convulsii, comă urmată de moarte în 10—15% din cazuri și sechele neuropsihice la circa 30% dintre supraviețuitori. L.C.R. prezintă la cca 1/2 cazuri o ușoară creștere a celulelor nucleate și a proteinelor.

La începutul bolii se pot găsi pe amprente de mucoasă nazală, amigdaliană, apendiculară, în ganglionii limfatici și rareori în spută și urină, celule Warthin-Finkeldey, tipice pentru rujeolă (gigante, multinucleate, cu incluzii). Metodele virusologice și serologice nu sînt aplicate decît cu totul excepțional.

Tratamentul rujeolei necomplicate este igienodietetic și simptomatic. Complicațiile bacteriene se tratează cu antibiotice. Rezultatele sînt uneori slabe în bronhopneumoniile copiilor debilitați din cauza reactivității imunologice deprimată și a reinfecțiilor repetate cu floră de spital, în cazul unei izolări defectuoase (copiii cu bronhopneumonie trebuie izolați individual, în camere separate). Encefalita postrujeolică se tratează cu corticosteroizi, manitol, furosemid (combaterea edemului cerebral), reechilibrări multiple metabolice, la nevoie cu terapie intensivă respiratorie și întotdeauna cu mici îngrijiri continue și competente. Gamaglobulinele sînt uneori eficace în pneumonia cu celule gigante.

Profilaxia. Boala face parte din grupa B. Imunizarea pasivă se face cu imunoglobuline standard 16% în doză de 0,25 ml/kilocorp injectate i.m.

Aplicate în primele 5—6 zile după contact, ele previn complet boala pentru 1—2 luni. Profilaxia este indicată la copiii contactați mai mici de 3 ani, la cei cu tuberculoză în evoluție, la gravide (risc de moarte a fătului în 25% cazuri). Administrate mai târziu în aceeași doză, sau în doză de 0,05 ml/kilocorp în primele 5—6 zile de incubație, imunoglobulinele doar atenuează boala: incubația se prelungește pînă la 20 de zile, manifestările clinice sînt discrete, dar imunitatea produsă este solidă și durabilă.

Vaccinarea în masă a copiilor receptivi în vîrstă de cel puțin 1 an (în epidemii se vaccinează și copiii mai mari de 6 luni) cu vaccinuri atenuate (Edmonston, Schwarz, Beckenham, Smorodintev, Milanovicz ș.a.) conferă o protecție excelentă, prelungită, cu o singură injecție, dar produce uneori o „boală minoră” febrilă, în ziua a 6-a. Ea este contraindicată la gravide, hemopatii maligne, imunodeprimați, tuberculoze active. Vaccinul inactivat produce mult mai rar reacții adverse imediate, dar necesită 3 injecții la interval de o lună, induce o protecție doar de 2 ani și poate determina apariția unei rujeole severe după mai mulți ani, la un contact cu virusul rujeolic natural sau vaccinal atenuat, dezavantaje care-l fac să fie părăsit.

Bolnavul va fi bine izolat de alți copii, la domiciliu, pînă la scăderea febrei.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

* * * — Center for diseases control, department of health, education and welfare. Measles vaccines. Recommendations of the Public health service advisory committee on immunization practices, *Ann. Int. Med.*, 1972, 76, 101.

Burnet F. M. — Measles as an index of immunological function, *Lancet*, 1968, 2, 610.

Haire M., Millar J. H. D., Merrett S. D. — Measles virus-specific IgG in cerebrospinal fluid in multiple sclerosis, *Brit. med. J.*, 1974, 4, 192.

Dayan A. D., Stokes M. I. — Immunocomplexes and visceral deposits of measles antigen in subacute sclerosing panencephalitis, *Brit. med. J.*, 1972, 3, 374.

13.3. RUBEOLA

Rubeola este o boală virală, de obicei extrem de ușoară. Importanța ei majoră se datorește faptului că — apărută la gravide — poate determina deseori infecții subacute sau cronice ale embrionului, cu producerea de variate embriopatii (teratogeneză), desemnate sub denumirea de *sindromul rubeolic congenital lărgit*.

Diagnosticul clinic al rubeolei este de obicei simplu. După o incubație de 2—3 săptămîni, apar adenopatii dureroase postauriculare, suboccipitale și cervicale posterioare, urmate după 4—7 zile de instalarea pe față — și în 2—3 ore pe restul tegumentelor — a unei erupții, în general discrete, formată din macule roz foarte ușor reliefate, rareori confluențe, semănînd în prima zi cu rujeola și în zilele următoare cu scarlatina. Erupția dispăre în 1—5 zile fără urme (uneori lipsește total), în timp ce adenopatiile cervicale — uneori generalizate — pot persista 2—6 săptămîni. La adult există uneori o fază prodromală discretă (febră mică, cefalee, catar ocular ușor). Splina poate fi ușor mărită.

Complicațiile sînt rare și în general benigne: poliartrite, purpură trombocitopenică, encefalomielite, nevrite.

La gravide, mai ales în cursul primului trimestru, dar mai rar și în tri-

mostrul al II-lea și începutul celui do-
al III-lea, infecția rubeolică — chiar sub
forma ei sublinică frecventă — se
poate extinde (în 10—50% din cazuri)
la placentă și ombrion/făt unde ovo-
lucează cronic timp de luni până la
3 ani, determinând moartea acestuia,
diferite malformații sau o receptivi-
tate ulterioară la infecții croscută.
Sindromul rubeolic congenital lărgit
poate cuprinde manifestări foarte
variate: diverse malformații (cata-
ractă, anomalii cardiovasculare, neu-
rologice, oculare, ale dermatogli-
felor, membrilor, dinților, organelor
genitale, intestinului), greutate
subnormală, hepatomegalie (hepatită
cu celule gigante), splenomegalie etc.
În următoarele 6 luni, boala poate
prograsa, producând anemie, trombo-
citopenie, pneumonie interstițială, en-
cefalită, pancreatită, diaree, leziuni
osoase (tranzitorii), rinite, otite, insu-
ficientă cardiacă congestivă. Mani-
festările neurologice pot deveni de-
pistabile uneori doar după mai multe
luni sau ani. Virusul rubeolic persistă
luni în faringe, conjunctive, urină,
materii fecale, L.C.R., cristalin, copi-
lul fiind astfel contagios timp îndelun-
gat.

Dintre metodele nespecifice de labo-
rator, diagnosticul este sprijinit numai
de existența unei limfocitoze perife-
rice cu plasmocite în număr crescut și
cu elemente plasmocitoide.

Precizarea etiologiei se poate face
doar prin metode virusologice și sero-
logice care sînt indicate numai la
gravidele cu diagnostic clinic incert,
la cele cu contact de rubeolă (unde
are implicații deontologice și legale
foarte importante) și — eventual — în
rubeola congenitală.

Virusul poate fi depistat *imuno-
fluorescent* sau *cultural* în celulele ro-
tunde faringiene ale bolnavului, în

placentă și în diferite produse recol-
tate de la copii cu rubeolă congeni-
tală, ambele metode fiind însă de
excepție.

Metodele serologice sînt cel mai frec-
vent folosite în diagnosticarea retro-
spectivă a bolii. Anticorpilor evidențiați
prin tehnici variate au o dinamică
diferită (fig. 13.1.). Recent s-a descris
un test imunoperoxidazic specific, re-
lativ ușor de executat și cu rezultate
date în 90 min.

Interpretarea testelor serologice pen-
tru stabilirea stării de imunitate ante-
rioară sarcinii sau vaccinării și mai
ales pentru depistarea unei infecții
recente în graviditate trebuie făcută
foarte prudent, asociind criteriile cli-
nice și epidemiologice.

Imunitatea este indicată de un titru
al hemaglutinoinhibării (H.A.I.) mai
mare sau egal cu 1/16.

Infecția recentă este sugerată de
pozitivarea reacțiilor negative, creș-
terea de cel puțin 4 ori a titrului la 2 de-
terminări făcute la interval de 14—
21 zile și de prezența IgM și IgA speci-
fice (testul cu 2-mercaptoetanol sau
absorbția IgG pe *Staphylococcus au-
reus*). IgM ating maximum în ziua
5—15 după erupție și dispar complet
după ziua a 20-a, iar IgA ating maxi-
mum în ziua a 5-a — a 20-a, dispărînd
după ziua a 29-a. IgG persistă însă
cel puțin 7 luni, uneori ani.

Lipsa anticorpilor rubeolici la un
bolnav cu erupție atipică pledează
împotriva rubeolei. Prezența de IgM
specifici la un nou-născut indică infec-
ția intrauterină.

Terapia este inutilă în rubeolă.

Profilaxia se face nespecific prin
izolarea de gravide a bolnavilor timp
de 2 săptămîni și a copiilor cu rubeolă
congenitală timp de 6—12 luni. Boala
face parte din grupa B.

Imunizarea cu *vaccin atenuat*, administrat subcutanat sau intranazal, conferă o protecție solidă și foarte lungă, rarele îmbolnăviri fiind lipsite de viremie și, ca atare, neteratogene. Ea este

O situație care pune deseori problema dificilă este *profilaxia rubeolei congenitale la gravidele contacte de rubeolă* sau cu rubeole tipice/atipice. H.A.I. și R.F.C. efectuate în dinamică

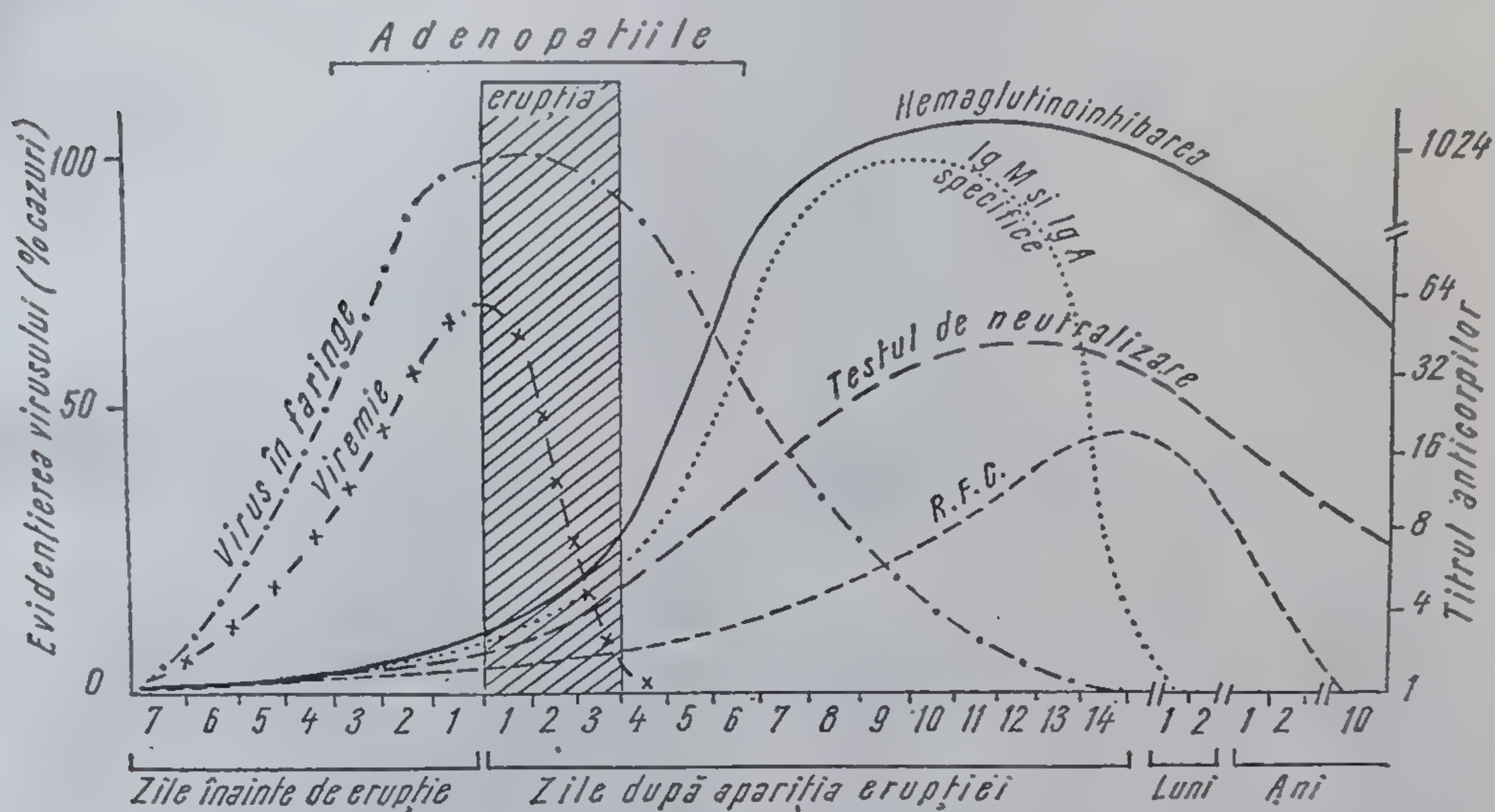


Fig. 13.1. — Diagnosticul virusologic și serologic al rubeolei postnatale.
R.F.C. = reacția de fixare a complementului.

recomandabilă la sugari, la fetele de 14 ani și la femeile cu H.A.I. cu titru mai mic de 1/16, la care se aplică în cursul lăuziei sau sub tratament anti-concepțional. Vaccinul produce la cca 1/3 din cazurile vaccinate postpubertar poliartralgii sau poliartrite, iar la gravide poate avea efect teratogen. 1/4 dintre vaccinați excretă prin faringe virus în cantitate mică care însă nu produce cazuri secundare.

Gamaglobulinele standard nu au efect profilactic. *Imunoglobulinele specifice antirubeolice* previn îmbolnăvirea clinică, dar nu întotdeauna și viromia, rămânând deci riscul de teratogeneză la gravide.

sînt de foarte mare utilitate în depistarea eventualei infecții.

La *gravidele aflate în luna I — a IV-a* se recomandă o serie de atitudini pe care le prezentăm în continuare.

Dacă contactul este de mai puțin de 5 zile, se recoltează urgent sînge pentru H.A.I. și se injectează imediat cel puțin 15 ml imunoglobuline antirubeolice (cu titru 1/6 000). Dacă titrul H.A.I. este mai mare sau egal cu 1/16 nu se ia altă măsură, dar dacă titrul este mai mic de 1/16 se reinjectează imunoglobuline antirubeolice pînă la completarea dozei de 0,3 ml/kilocorp.

În cazul în care contactul s-a produs în urmă cu 5—7 zile, se recoltează

urgent singu pentru H.A.I. și se injectează i.v. cel puțin 50 ml *Gamavenin* (cu titru de anticorpi antirubeolici de 1/1 000). Dacă titrul H.A.I. este egal sau mai mare de 1/16 nu se ia altă măsură, dar la titruri mai mici de 1/16 se injectează ulterior 15 ml imunoglobuline antirubeolice.

În ambele cazuri este mai prudent să se urmărească titrul H.A.I. după un interval de 10—14 zile, fără administrare de imunoglobuline și, în cazul în care titrul crește de cel puțin 4 ori, să se facă avort terapeutic. Întreruperea sarcinii este singura soluție la contactele mai vechi de 7 zile, care au titruri inițiale de H.A.I. mai mici de 1/16 și care cresc ulterior de cel puțin 4 ori, precum și la gravidele cu erupție rubeolică.

Gravidele aflate în luna a V-a — a IX-a care se îmbolnăvesc de rubeolă manifestă sint mult mai puțin expuse la riscul teratogen. La contacte se pot administra — eventual — imunoglobuline antirubeolice, sub controlul H.A.I. (ca la gravidele aflate în luna I-a — a IV-a).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Ankerst J., Christensen P., Kjellen L., Kronwall G. — A routine diagnostic test for IgA and IgM antibodies to rubella virus: absorption of IgG with *Staphylococcus aureus*, *J. infect. dis.*, 1974, 130, 268.
- * * * — Wie können Röteln-Embriopathien verhindert werden?, *Gelben Hefte*, 1975, 16, 84.
- * * * — Diagnosis of rubella, *Brit. med. J.*, 1974, 1, 257.
- Gerna G., Chambers R. W. — Rubella antibody assay by the immunoperoxidase technique: comparison with the hemagglutination inhibition test for determination of immune status, *J. infect. Dis.*, 1976, 133, 469.

- Groscurth P., Kistler G. S., Töndury G. — Zum Problem der Röteln im zweiten Schwangerschaftsdrittel, *Dtsch. med. Wschr.*, 1973, 98, 570.
- Koch I. — Laboratoriumsdiagnostik der Röteln, *Dtsch. Arzt.*, 1975, 19, 1 353.
- Lennartz H. — Virus Diagnostik der Rubellen, *Dtsch. med. Wschr.*, 1970, 95, 2, 439.
- Pattison T. R., Mace J. E. — The detection of specific IgM antibodies following infection with rubella virus, *J. clin. Path.*, 1975, 28, 377.
- Prinzle A. — Röteln, Rötelnembriopathie und Rötelnimpfstoff, *Dtsch. med. Wschr.*, 1971, 96, 1 367.
- * * * — Rubella vaccination, *Brit. med. J.*, 1972, 3, 305.

13.4. VARICELA

Boală produsă de infecția sistemică primară, pe un organism neimunizat, cu *Herpes virus varicellae*, ea apare cu precădere la copii și este foarte contagioasă, dar în general benignă. Același virus poate determina la persoanele parțial imune herpesul zoster.

Diagnosticul clinic nu pune de obicei probleme. După o incubatie de 10—21 de zile, urmează câteodată o mică perioadă prodromală discretă (febră, indispoziție, uneori și o erupție foarte tranzitorie, scarlatiniformă) de 1—2 zile. Mai frecvent sindromul infecțios general (moderat) apare concomitent cu erupția caracteristică compusă din maculo-papule mici, pruriginoase, care se transformă în câteva ore în vezicule superficiale situate, cu perete subțire, conținut clar și neseptate, înconjurate de un halou congestiv. În ziua următoare, veziculele involuează: conținutul lor se tulbură ușor, se turtesc la centru (ombilicaro) și formează apoi o crustă care se desprinde în 2—3 săptămâni, fără a lăsa cicatrice, decât în cazul în care au fost suprainfectate

bacterian. În primelo 3—4 zile apar noi vezicule cu același aspect, astfel încît aspectul erupției este polimorf, cu elemente aflate în diferite stadii de evoluție. Erupția are în general un număr nu prea mare de elemente, uneori foarte puține, rar extrem de multe, confluențe, semănînd cu variola. Ea este distribuită preponderent pe trunchi („centripet“), dar și pe pielea acoperită cu păr, mucoasa bucală și genitală, conjunctive, pe membre (mai ales în axile și spre rădăcina lor, mai rar pe palme și plante).

Boala evoluează de obicei benign, dar uneori la nou-născut, la adult și mai ales la gravide boala poate fi severă, cu erupție foarte abundentă.

Complicația cea mai frecventă este *piodermizarea veziculelor*. *Pneumonia variceloasă*, mult mai frecventă la adulți, apare în ziua 1—5 și este oarecum proporțională cu intensitatea erupției. Bolnavul face febră mare, are junghi toracic, este cianotic, tușește și poate expectora hemoptoic, dar are semne fizice foarte sărace. Radiologic, apar bilateral, mai ales hilar, numeroase opacități nodulare sau miliare, deseori confluențe, rar și revărsat pleural. După 2—10 ani pot apărea în locul lor calcifieri nodulare asemănătoare cu cele din tuberculoză. Evoluția este mai rar benignă, de obicei severă, durînd pînă la 2 săptămîni, uneori mortală.

Encefalomielite, mai rară decît cea postrujeolică, apare în ziua 3—8 și are de obicei o evoluție benignă.

La persoanele aflate sub terapie corticosteroidă, cu hemopatii sau limfoame maligne sau altă cauză de imuno-deprimare, boala evoluează prelungit (pînă la 3 săptămîni) și sever (transformare hemoragică sau gangrenoasă a erupției, diseminări virale viscerele), deseori letal. Administrarea de cortico-

steroizi după apariția erupției nu este periculoasă.

Alte complicații rare sînt: hipoglicemia severă a sugarului (ziua a 4-a — a 6-a), orhite, complicații oculare, pancardită, varicela congenitală (copii născuți de mame cu varicelă).

Varicela poate fi asociată uneori cu zona după 5—6 zile; mult mai rar zona este urmată de varicelă.

În frotiurile din produsul gratat de pe fundul veziculelor proaspete pot fi evidențiate, cu colorația Giemsa, celule gigante Tzank, multinucleate și cu incluzii eozinofile intranucleare, identice cu cele din zona și herpesul simplex. Testul are valoare în diferențierea rapidă a varicelei confluențe de vaccina generalizată și variolă, boli în care nu se găsesc celule gigante.

Izolarea virusului din vezicule și testele serologice sînt excepțional utilizate.

Terapia varicelei necomplicate constă în combaterea pruritului și prevenirea suprainfectării bacteriene prin mici îngrijiri și igienă riguroasă.

Pneumonia poate necesita terapie intensivă respiratorie. Encefalomielite se tratează cu corticosteroizi. Complicațiile oculare trebuie tratate de oftalmolog. Idoxuridina (*Dendrid*) aplicată local poate fi utilă în tratamentul ulcerărilor corneene și conjunctivale.

Bolnavii aflați sub corticoterapie pentru diverse boli vor fi cît mai bine protejați de o eventuală contagiune variceloasă. Dacă s-a produs contactul, se întrerupe terapia corticosteroidă, reluîndu-se cu doze mici la apariția bolii. Bolnavilor în curs de tratament corticosteroid li se reduc dozele de medicamente. Citarabina (*Alexan*) 10—100 mg/m² în perfuzii i.v. de 30 min., repetate 2—7 zile, pare utilă în formele

grave de varicelă apărute la bolnavii cu hemopatii maligne.

Profilaxia se face prin izolarea la domiciliu pe timp de 6 zile de la apariția ultimelor elemente eruptive (cca 10 zile de la începutul bolii). Măsuri foarte severe de evitare a contactului cu varicela și zona trebuie luate în serviciile cu bolnavi imunodeprimați. *Imunoglobulinele standard* nu previn boala, dar în doză de 0,4—1,2 ml/kilocorp o pot atenua uneori. *Imunoglobulinele specifice* (recoltate de la convalescenții de zonă) cu titru mai mare de 1/128, în doză de 0,3—0,6 ml/kilocorp pot preveni boala, dacă sînt administrate în primele 3 zile de incubatie. Ele sînt rezervate persoanelor cu factori mari de risc: nou-născuți, gravide, imunodeprimați, persoane cu hemopatii și limfoame maligne.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Brunell P. A., Gershon A. A. — Passive immunization against varicella-zoster infections and other modes of therapy, *J. infect. Dis.*, 1973, 127, 415.
 Hryniuk W., Foerster J. și colab. — Cytarabine for herpesvirus infections, *J. Amer. med. Ass.*, 1972, 219, 715.
 Verliac F., Kernbaum S. — Traitement de la varicella et du zona, *Rev. Prat.*, 1975, 25, 2 327.

13.5. HERPESUL ZOSTER (ZONA)

Zona este produsă de infecția localizată a unor ganglioni spinali posteriori cu *Herpesvirus varicellae* la persoane parțial imunizate, mai ales vîrstnice, probabil prin redeșteptarea unei infecții variceloase latente anterioare.

Diagnosticul clinic este ușor de pus. Boala începe deseori cu o perioadă prodromală de 2—4 zile, caracterizată

prin parestezii, hiperestezie sau / și dureri în teritoriul nervului afectat, uneori și febră, cefalee, curbatură. Perioada eruptivă se manifestă prin apariția unor elemente cutanate localizate unilateral, nedepășind decît uneori și foarte puțin linia mediană, cu distribuire radiculară, în benzi, care se pot extinde limitat în zilele următoare. Pe un fond eritematos, se dezvoltă un număr moderat de maculopapule—conglomerate în grupuri—care se transformă repede în vezicule cu conținut clar. Lichidul se tulbură în 2—3 zile și elementele încep să se usuce după circa o săptămînă, desprinzîndu-se după încă o săptămînă și lăsînd cicatrice, uneori definitive, depigmentate central și hiperpigmentate periferic. Uneori, erupția se supra-infectează bacterian, iar ganglionii regionali sînt moderat măriți și sensibili. Durerile locale, neproporționale cu intensitatea erupției, sînt ușoare sau absente la copii, dar uneori foarte intense, chinuitoare și prelungite — pe săptămîni și luni — la adulți și mai ales la bătrîni. Rareori erupția are o evoluție hemoragică sau gangrenoasă (mai ales la bolnavii aflați sub corticoterapie).

Erupția este localizată, în ordinea frecvenței, la regiunea toracală superioară, lombară și — mai rar —, în zona trigeminală (mai ales oftalmică, cu afectarea globului ocular), sau a ganglionului geniculat (sindromul Ramsay Hunt: erupție pe pavilionul urechii, conductul auditiv extern și pe palatul moale, cu pierderea gustului și — uneori — paralizie facială). În primele zile, erupția locală se poate uneori generaliza, de obicei cu elemente puține. Boala lasă o imunitate solidă.

La persoanele imunodeprimăte prin boli de fond (hemopatii și limfoame ma-

ligne etc.) sau iatrogen (corticoterapie), zona se poate disemina visceral, evoluând uneori până la moarte.

Complicațiile zonei sînt rare: meningoencefalită (de obicei benignă) și meningită seroasă, paralizii de tip neuron motor periferic, care apar după erupție (până la 3 luni), rareori înainte, pneumonii (mai ales la bolnavii cu limfoame). Nevralgia postzosteriană, singura complicație serioasă mai frecventă, apare la bătrîni aterosclerotici. Ea interesează mai ales teritoriul nervului oftalmic, mai rar toracele, și poate atinge intensitatea maximă progresiv.

Pe frotiurile executate din produsul de pe fundul veziculelor, colorate Giemsa, se pot găsi celule gigante multinucleate cu incluzii eozinofile intranucleare, ca în varicelă și herpes simplex.

Terapia vizează evitarea suprainfecției bacteriene și calmarea durerilor (acid acetilsalicilic, *Algocalmin*, codeină, antinevralgice, asociate eventual cu *Clordelazin* sau levomepromazin).

Nevralgiile postzosteriene sînt foarte greu de influențat odată apărute. Se folosește, cu rezultate moderate, *Tegretol*, levomepromazin, eventual asociată cu imipramină (*Antideprin*) în doze progresive, la nevoie *Sintalgon*, pentazocin (*Fortral*) și chiar abordarea locală a ganglionilor spinali afectați, medicamentos (alcoolizare), radioterapie sau chirurgical.

Idoxuridina (chimioterapie antivirală) 5% în dimetil-sulfoxid 100% (*Herpid*), aplicată local intermitent, reduce durerile și scurtează evoluția.

Mai eficace este profilaxia algiilor zosteriene — recomandabilă la persoanele de peste 60 de ani — cu prednison 1 mg/kilocorp/24 de ore, eventual o dată la 2 zile, scăzînd progresiv doza de-a lungul a 2—3 săptămîni.

Zona oftalmică trebuie tratată în colaborare strînsă cu oftalmologul. Colirul cu idoxuridină (*Dendrid*, *Iduviran*) a dat rezultate controversate.

Bolnavilor cu zonă aflați sub terapie citostatică, li se continuă tratamentul. Terapia antivirală sistemică precoce cu citozinarabinozid (*Alexan*) 20—75 mg/24 ore în perfuzie intravenoasă timp de 30 de min., pe o perioadă de 4—7 zile, a dat unele rezultate foarte bune. Tratamentul este indicat în zona care apare la bolnavii cu neoplasm, limfoame maligne, cei imuno-deprimați, cei mai în vîrstă de 50 de ani și în zona oftalmică. Unele rezultate favorabile au fost obținute cu factor de transfer, cu interferon și cu inductori ai sintezei interferonului.

Profilaxia. Zona este contagioasă, dar mult mai puțin decît varicela, avînd aceleași măsuri de profilaxie, cu excepția imunoglobulinelor specifice, care sînt mai puțin eficace.

BIBLIOGRAFIA SELECTIVĂ

- Dawbar R. — Idoxuridine in herpes zoster: further evaluation of intermittent topical therapy, *Brit. med. J.*, 1974, 2, 526.
- * * * — Paralysis in herpes zoster, *Brit. med. J.*, 1970, 1, 379.
- Reis I. E., Bruntzsch U., Schmidt C. G. — Die Behandlung der Zoster mit Cytarabin, *Dtsch. med. Wschr.*, 1973, 98, 2 293.
- * * * — Zoster and Hodgkin's disease, *Brit. med. J.*, 1972, 3, 130.

13.6. ERITEMUL INFECȚIOS

Eritemul infecțios (boala a V-a, malaritremul epidemic) este o boală eruptivă ușoară care afectează mai ales copiii, uneori în mici epidemii familiale sau în colectivități închise. El este

produs de un virus înrudit cu virusul rujeolei.

Diagnosticul se pune pe apariția, după o incubatie de 1—2 săptămâni, a unei erupții, care progresează desori în 3 trepte, pe un fond slab febril. Erupția apare întâi pe față, ca un eritem intens, cu paloare circumorală, dând aspectul de „obraji pălmuiți”, și pălește în 1—4 zile. La 1—2 zile de la începutul bolii, apare o erupție maculopapuloasă, cu tendință la confluare pe extremități, uneori și pe palme și plante, care — după alte 1—2 zile — cuprinde și trunchiul și fesele. Elementele erupției încep să pălească central, în ordinea apariției, dând tegumentului un aspect caracteristic „în rețea”. Erupția dispare în 4—7 zile, dar reapare desori pe aceleași zone, după câteva ore, persistând 2—4 săptămâni.

În frotiurile faringiene colorate Giemsa se pot evidenția uneori celule gigante.

Tratamentul nu este necesar.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- * * * — Fourth, fifth and sixth, Brit. med. J. 1974, 4, 429.
Greenwald P, Bashen S. Jr. — An epidemic of erythema infectiosum, Amer. Dis. Child., 1964, 107, 30.

13.7. ENTEROVIROZELE ERUPTIVE

Unele serotipuri ale virusurilor Echo și Cocksackie pot produce la toate vârstele izbucniri epidemice de boli eruptive ușoare, cu aspect eteromorf de la o epidemie la alta, dar monomorf în aceeași epidemie, asociate uneori sugestiv cu determinări meningiene.

Doar câteva tablouri nozologice sînt conturate suficient, ele purtînd încă denumiri variate provizorii.

Diagnosticul poate fi sugerat de criteriile epidemiologice și de cele clinice.

Unele boli eruptive sînt produse de virusurile *Echo*. Etiologia este sugerată în general de apariția unei erupții rujeoliforme (care se instalează după o febră de 2—3 zile și are un aspect asemănător cu acela al eritemului infecțios) și, mai ales, de asocierea cu determinări meningiene.

Exantemul din Boston, produs de virusul Echo 16, este probabil foarte frecvent și în Europa. La sfîrșitul unei perioade prodromale febrile de 2—3 zile, uneori chiar după 1—2 zile de afebrilitate (ca în exantemul subit), apare un exantem rubeoliform sau rujeoliform care dispare după 2—4 zile, rareori și un exantem bucofaringian maculos, sau uneori ulcerat.

Boala din Kiel sau din Osnabrück (eritemul polimorf infecțios, exantemul infecțios variabil) este produsă de virusul Echo 4 și seamănă cu eritemul infecțios. Pe un fond febril moderat apare un exantem morbiliform cu elemente mari, rareori veziculos, care se generalizează în 1—2 zile, devenind confluent pe fese, pe suprafețele de extensie ale extremităților și pe palme și plante și care durează 2—4 (9) zile. Un exantem maculos bucofaringian precede uneori exantemul. Alteori există și edeme ale feței și extremităților. Cîteodată se înregistrează leucocitoză cu eozinofilie.

Sindromul meningoeruptiv are ca etiologie virusul Echo 9 și se caracterizează printr-un exantem inconstant, cu elemente puține, maculopapuloase, rar petesiale (semănînd cu erupția din meningococemie sau gonococemie),

care apare din primul zilo pe față, gt și toraco, uneori și pe palme și plante și durează 1—9 zile. Există și un enantem care poate preceda erupția și se manifestă printr-un discret catar nazofaringian, câteodată și prin pote asemănătoare cu semnul Koplik. Caracteristică este prezența modificărilor L.C.R. (elemente sub 1 000/mm³, polinucleare la început, apoi mononucleare), neînsoțite de manifestări clinice meningiene, dar uneori de paralizii pasagere. În cca 50% din cazuri există și un fond febril moderat. Evoluția este de 1—3 săptămâni, câteodată bifazică.

Virusurile Echo tipurile 2, 3, 6, 9, 14, 18 pot produce și ele *erupții necaracteristice*.

Virusurile *Coxsackie* pot fi și ele cauza unor boli eruptive ușoare. Etiologia este sugerată în general de un eritem și exantem veziculos, fin, abundent, asociat uneori cu meningită seroasă și adenopatii.

Boala gurii, mâinilor și a picioarelor, produsă de virusurile *Coxsackie* A 5, A 6 și A 19 este foarte contagioasă, apărind în epidemii de vară la copii mai mici de 10 ani. Pe un fond febril, prezent doar în 50% din cazuri, apare un enantem bucal, cu vezicule puține, dureroase, și — în cca 25% din cazuri — un exantem maculopapulos veziculos, cu elemente puține, de 1—5 mm diametru, în special pe mâini și picioare, mai rar pe abdomen, fese și față. Boala durează 6—8 zile.

Exanteme micromaculopapuloase cu tendință la veziculare, cu elemente mici, numeroase, însoțite uneori și de *enanteme* maculoveziculoase bucofaringiene și conjunctivale pot fi produse de virusul *Coxsackie* A 5 (descrie și în țara noastră), cu evoluția de 10—14 zile.

Exanteme maculopapuloase, fine, generalizate, care apar concomitent sau după o febră mică și care durează 1—2 zile, pot fi determinate de virusurile *Coxsackie* B 5, mai rar de cele B 1, B 2, B 3. Uneori sint asociate cu adenopatii și — eventual — cu o meningită seroasă.

Diagnosticul etiologic al acestor viroze eruptive, important numai din punct de vedere epidemiologic, poate fi pus doar prin izolarea enterovirusurilor din fecale, faringe sau din sânge și L.C.R., coroborată cu o creștere semnificativă (de cel puțin 4 ori) a titrului anticorpilor specifici corespunzători, la 2 examene serologice distanțate între ele cu 10—14 zile.

Terapia este inutilă de obicei, dată fiind benignitatea bolii.

Profilaxia se face ca pentru bolile digestive și respiratorii.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Cawson R. A., Mc Swiggan D. A. — Outbreak of hand-foot and mouth disease in dental hospital, *Oral Surg.*, 1969, 27, 45.
Dălgeanu I. — Exantem papuloveziculos epidemic, *Viața med. (Buc.)*, 1965, 12, 967.

13.8 ACRODERMATITA PAPULOASĂ INFANTILĂ

Denumită și boala Gianotti și Crosti, este o infecție eruptivă a copiilor pînă la 8 ani care apare sporadic sau în mici focare epidemice, mai ales primăvara. Ea este produsă de virusul hepatitei B în condițiile speciale de reactivitate ale copiilor (mai ales ale celor mai mici de 3 ani), poate cu anumite particularități genetice, și în situația transmiterii neparenterale.

Diagnosticul clinic prezumtiv se pune pe prezența unei erupții eritemato-papulose roșu închis cu diametru de 2—10 mm, nepruriginoase, pe față și membre, cu caracter recidivant, durind 3—4 (8!) săptămâni, însoțită de adenită reactivă și hepatită acută — de obicei anicterică, sau rar icterică la copii mai mari de 6 ani — care poate dura 2 luni, și uneori mult mai prelungit (ani).

Boala evoluează afebril, benign, cu toată hepatomegalia persistentă vindecarea clinică și biochimică totală producându-se de obicei în 6 luni (până la 4 ani).

Leucograma și VSH sînt normale. Transaminazele sînt crescute, probele de disproteinemie sînt pozitive. În ser este întotdeauna prezent AgHBs. Puncția-biopsie hepatică arată un aspect de hepatită virală acută.

Boala este asemănătoare clinic, din punctul de vedere al erupției, cu sindromul papuloveziculos al extremităților (care nu este însă însoțit de hepatita acută), produs de alte virusuri (Echo, adenovirusuri).

Terapia este la fel cu a hepatitei virale acute.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- * * * — Australia antigen in papular acrodermatitis of childhood, *Brit. med. J.*, 1974, 1, 407.
- Gianotti F. — Hepatitis B antigen in papular acrodermatitis in children, *Brit. med. J.*, 1974, 3, 169.
- Ishimaru Y. și colab. — An epidemic of infantile papular acrodermatitis (Gianotti's disease) in Japan associated with hepatitis-B surface antigen subtype ayw, *Lancet*, 1976, 1, 702.
- Rogers S., Connolly I. H. — Gianotti-Crosti syndrome and viral infection, *Brit. med. J.*, 1974, 4, 529.

13.9. TIFOSUL EXANTEMATIC

Tifosul exantematic (de păduche, epidemic), infecție produsă de *Rickettsia prowazeki* și transmisă de păduchele de corp, a determinat în trecut epidemii grave. Actualmente, boala primară (pe organism gazdă neimun și transmisă de *Pediculus humanis corporis*) a dispărut în Europa. Există însă — încă — cazuri sporadice rare și ușoare, de tifos exantematic de reîmbolnăvire, denumit și boala Brill-Zinsser, care sînt produse de reactivarea unei infecții endogene la foștii bolnavi. Aceste din urmă cazuri reprezintă un rezervor potențial de infecție, de la care pot apărea noi epidemii în condiții speciale (cataclism, războaie etc.) care favorizează răspîndirea pediculozei.

Diagnosticul clinic este diferit în cele două forme de boală.

În *tifosul exantematic epidemic*, după o incubatie de 5—23 de zile se instalează brusc *perioada de invazie*: frisoane, febră, cefalee, amețeli, mialgii, grețuri, vărsături, care durează 1—2 zile. *Perioada de stare*, care durează circa 14 zile, se caracterizează prin fenomene intense generale (febră mare, facies și conjunctive congestionate, limbă saburală), nervoase (stare tifică, confuzie, delir, agitație, uneori comă, sindrom meningian, tremurături ale limbii, tulburări de echilibru) și circulatorii (hipotensiune arterială, vasodilatație periferică, cianoză, fenomene hemoragice). Către ziua a 5-a de boală apare *erupția caracteristică* în axile, apoi pe trunchi și pe membre, rar pe față, formată din macule neconfluente care, în câteva zile, se transformă hemoragio, luînd aspectul unor peteșii inegale ca mărime și culoare, dînd pielii un aspect pestriț, comparabil cu „cerul instelat”. Starea generală se agravează

odată cu apariția erupției, poate apărea icter, insuficiență circulatorie, respiratorie, renală. Boala are o mortalitate mare la persoanele de peste 40 ani, la cei subnutriți sau care au suferit de frig. Vindecarea se produce în criză sau lizis și este urmată de o convalescență prelungită. Prezența păduchilor și existența concomitentă a altor cazuri similare ușurează diagnosticul.

Complicațiile sînt variate: suprainfecții bacteriene (bronhopneumonii, parotidite, septicemii, otite), determinări vasculare (gangrene și tromboflebite), nefrite, polinevrite tardive.

Tifosul exantematic sporadic este sugerat de apariția, la persoane care au suferit anterior (pînă la 30 de ani) de tifos exantematic sau au copilărit în regiuni endemice, dar care în prezent nu au păduchi, a unei boli febrile ușoare, cu evoluție de 7—10 zile, însoțită de obicei (dar nu întotdeauna) de o erupție discretă maculoasă, sau/și peteșială, care durează 1—3 zile.

Investigațiile nespecifice de laborator evidențiază în cazurile severe leucocitoză moderată, hemoconcentrație, azotemie, acidoză. L.C.R. este întotdeauna modificat (chiar în cazurile sporadice): reacția Pandy este slab pozitivă și există cîteva zeci de celule nucleate polinucleare și mononucleare/mm³.

Diagnosticul este confirmat în formele epidemice prin *reacții serologice paraspecifice*: aglutinine anti-*Proteus* OX-19 evidențiabile orientativ pe lamă (reacția Kudicke-Steuer), sau titrat prin diluție în tuburi (reacția Weil-Felix). Aglutininele apar după ziua a 5-a de boală, semnificative fiind titrurile de 1/200—1/400, și mai ales creșterea lor în dinamică.

Reacțiile serologice specifice se efectuează cu antigene preparate din *Rick-*

ettsia prowazeki. cea mai prețioasă este reacția de fixare a complementului, semnificativă în titruri egale sau mai mari de 1/100, mai ales în creștere dinamică. Reacția, datorită prezenței de IgG și IgM, se pozitivază după prima săptămîină de boală, atinge maximum cam în ziua a 10-a — a 15-a și poate persista în titruri mici timp de 45—50 ani. Reacțiile de aglutinare, de hemaglutinare indusă (titrul semnificativ este mai mare decît 1/1 000) și de neutralizare au aceeași valoare, dar sînt mai laborioase tehnic.

Rickettsia prowazeki poate fi izolată în primele 5 zile de boală prin inocularea de sînge — defibrinat cu perle sau heparinizat — intraperitoneal la cobai.

În formele sporadice lipsesc de obicei aglutininele față de *Proteus* OX-19 sau sînt în titruri mai mici decît 1/200, diagnosticul putînd fi precizat doar prin serologie specifică. Fostii bolnavi pot face ascensiuni anamnestice sau nesemnificative ale titrurilor anticorpilor specifici cu ocazia unor diverse boli febrile. Au valoare diagnostică doar titrurile în creștere, pozitivarea făcîndu-se uneori doar în convalescență, alteori începînd din ziua a 4-a. Spre deosebire de tifosul exantematic primar, în cel de reîmbolnăvire apar de la început anticorpi 7S care pot fi evidențiați prin inactivarea celor 19 S cu agenți reducători ai legăturilor disulfidice (2-mercaptoetanol, etantio), prin inactivare la 60°C sau cu ajutorul testului Murray și Gaon (titrul reacțiilor produse de anticorpi 19 S crește proporțional cu cantitatea de antigen).

Terapia antirickettsiană cu tetraciclină sau cloramfenicol 2—3 g/24 ore la adulți și 30—50 mg/kilocorp/24 ore la copii, aplicată precoc, pe timp de cca o săptămîină, duce rapid la vindecare. Aplicată mai tardiv și în cazuri

rile grave, în care s-au și produs leziuni organice multiple, ea nu mai este suficientă singură. Se aplică de asemenea un tratament intensiv și complex: aport suficient caloric și hidric, mici îngrijiri atente, evitarea sau tratarea suprainfecțiilor bacteriene, tratamentul insuficienței circulatorii, renale, respiratorii, a edemului cerebral și a altor complicații.

Cazurile sporadice necesită doar un tratament simptomatic.

Profilaxia se face prin izolare și declarare (grupa A) și deparazitarea rapidă a suspectilor și bolnavilor. În epidemii, deparazitarea în masă este singura metodă eficientă.

Vaccinurile inactivate conferă o protecție moderată și trecătoare. Vaccinul cu tulpina atenuată E pare foarte promițător.

Antibioticoprofilaxia poate fi utilă în epidemii, dacă se cunoaște momentul infecției. Tetraciclina și cloramfenicolul au numai efect rickettsiostatic și de aceea ele pot uneori doar prelungi incubatia. Se folosește de aceea o dublă aplicare de 4—6 zile, la un interval de circa o săptămână.

BIBLIOGRAFIE

Zdrodovskij P. F. — Les rickettsioses en U.R.S.S., Bull. Org. Mond. Santé, 1964, 37, 33.

INFECȚIILE PĂRȚILOR MOI

Tegumentele, țesutul celular subcutanat, mușchii sînt deseori sediul unor infecții localizate sau extensive, produse mai ales de bacterii aerobe sau anaerobe, mai rar de virusuri, fungi, paraziți. Infecția se produce de obicei direct prin efracția țesutului, mai rar hematogen, la distanță.

Diagnosticul clinic trebuie completat cu investigații bacteriologice simple care dau informații prețioase asupra etiologiei, terapiei antibacteriene optime și asupra eficienței acesteia.

Pentru a obține rezultate optime, terapia nespecifică și cea etiologică, locală și sistemică trebuie să respecte anumite reguli simple, uneori neglijate.

Profilaxia pune probleme speciale, mai ales în ceea ce privește infectarea plăgilor chirurgicale.

14.1. INFECȚIILE PLĂGILOR

Toate plăgile sînt — într-un anumit grad — infectate cu bacterii variate, provenite din flora normală cutanată

sau digestivă, sau din exterior (din aer și mai ales din corpuri străine diverși pătrunși în plagă). Cele mai frecvente bacterii întîlnite sînt stafilococii, streptococii aerobi și anaerobi, bacili gram-negativi enterali aerobi (coliformi, piocianici, protei) sau anaerobi nesporulați (*Bacteroides*, *Fusiformis*). Mai rar, plăgile sînt infectate cu clostridii sau — cele prin mușcături de animale — cu *Pasteurella multocida*. Flora de spital multirezistentă la antibiotice reprezintă o cauză frecventă a infecțiilor plăgilor chirurgicale.

Evoluția infecției depinde de balanța stabilită între agentul etiologic și reactivitatea antiinfecțioasă a organismului, decisă, în primul rînd, de masivitatea inițială a infecției. Cantități mai mici de 10^5 bacterii pe gram de țesut sau lichid biologic (circa 80% din plăgile traumatiche) sînt, practic întotdeauna, lichidate rapid prin factorii locali (mai ales fagocitoza) și generali de apărare antiinfecțioasă. Cantități egale sau mai mari de 10^5 — 10^6 /g de țesut produc infecții locale sau

eventual extensiv, care se pot vindeca doar secundar.

Plăgi intens infectate sînt mai ales cele produse în cursul accidentelor de circulație, plăgile de război, cele mușcate, plăgile din chirurgia colonului și a neoplasmelor, plăgile accidentale incorrect sau tardiv (după 3 ore) curățate de corpi străini și debridate. Prezența în plagă a unor corpi străini (fire de sutură, proteze valvulare, catetere, țesuturi devitalizate etc.) reduce doza minimă infectantă la cîteva zeci de bacterii/g de țesut. Deficiențele imunologice, mai ales cele ale fagocitozei, favorizează producerea infecției, chiar în prezența unui număr redus de bacterii.

Specia și asociațiile bacteriene au un rol secundar în determinarea infectării unei plăgi, în raport cu masivitatea infecției și reactivitatea organismului-gazdă.

Diagnosticul de infecție se pune pe semnele de inflamație locală (roșeață, căldură, tumefacție, durere, apariția unei secreții purulente) și uneori a unui sindrom infecțios general (febră, frisoane, cefalee etc.). Trebuie remarcat că, la bolnavii imunodeprimați și la granulopenici, aceste manifestări pot fi mult atenuate sau absente.

Aspectul macroscopic local poate sugera etiologia infecției: puroiul galben cremos este dat mai ales de stafilococi, cel verzui de piocianic, cel hemoragic-negricios sau cu miros putrid de streptococii anaerobi și de bacilii gram-negativi anaerobi (mirosul fecaloid nu este produs de *E. coli*, cum se crede deseori, ci de bacterii anaerobe). Crepitațiile sugerează puternic prezența anaerobilor.

Investigațiile bacteriologice sînt foarte prețioase în stabilirea etiologiei, prognosticului și a alegerii terapiei antibiotice sau/și chirurgicale optime.

Gestul care nu ar trebui să lipsească niciodată este efectuarea unui simplu *frotiu colorat Gram* din țesuturile și secrețiile plăgii. Aceasta permite o foarte bună orientare calitativă și cantitativă asupra infecției. Efectuarea unui *frotiu cantitativ* din 0,02 ml (măsurat cu pipeta Sahli) dintr-o diluție 1/10 de țesut omogenizat în bulion indică rapid o concentrație a bacteriilor mai mare de 10^5 /g de țesut, dacă permite găsirea microscopică chiar a unei singure bacterii. Mai bine, dar mai laborios, este efectuarea de *culturi cantitative* pe medii solide incubate aerob și anaerob dintr-un fragment de țesut scos prin biopsie (anestezia nu este necesară) și cîntărit steril. Prezența unei culturi pozitive din țesuturile scoase intraoperator în ortopedie, chiar dacă bolnavul este la prima operație, indică un risc crescut de infecție postoperatorie și necesitatea unei antibioticoterapii i.v. (de obicei cu oxacilină) de cel puțin 3 săptămîni.

Culturile necantitative efectuate pe medii lichide sînt inutile și induc în eroare, fiind pozitive chiar în infecțiile reduse, nesemnificative.

Terapia plăgilor infectate constă în deschiderea imediată a suturilor (în cazul plăgilor chirurgicale), curățarea lor mecanică și debridarea minuțioasă, precum și drenarea eficientă (în plăgile profunde prin irigație continuă cu soluție clorurosodică izotonică sau eventual cloramină, asociată la nevoie cu aspirație cu presiune negativă slabă). Administrarea locală a antibioticelor este de cele mai multe ori inutilă și — în cazul folosirii antibioticelor care se pot administra și sistemic — se creează un risc suplimentar de hipersensibilizare. În infecțiile cu piocianic, pansamentole umede sau instilarea de azotat de argint 0,5% sau de acid acetic 5% pot scădea numărul bacte-

riilor. În cazul plăgilor traumatico presupus a fi infectate și cu bacterii anaerobe, precum și în cele mușcate, unde există riscul suplimentar de infecție cu *Pasteurella multocida*, se administrează penicilină G sau — la cei hipersensibilizați — eritromicină sau tetraciclină, în doze medii, pe timp de 5—7 zile.

În cazul diverselor proteze, tije, cuie, electrozi, drenuri ventriculo-vasculare etc. implantate, infecția nu poate fi de obicei controlată fără scoaterea corpului străin respectiv prin reintervenție chirurgicală.

Succesul suturării primare a plăgilor acute, suturării secundare a plăgilor cronice precum și a homogrefelor cutanate este dependent în mare măsură de masivitatea infecției apreciată bacteriologic. La concentrații bacteriene mai mici de 10^5 /g țesut, închiderea chirurgicală a plăgii reușește de cele mai multe ori, în timp ce la concentrații superioare, ea eșuează de obicei. Prezența țesutului de granulație indică multiplicare bacteriană care trebuie apreciată cantitativ. Acoperirea repetată a plăgilor întinse cu pansamente biologice (alogrefe, xenogrefe, membrane amniotice), nu și cu piele artificială, reduce concentrația bacteriană, grăbind posibilitatea homogrefelor reușite.

Profilaxia infectării plăgilor traumatice și mușcate se face cel mai bine prin toaleta medicală și chirurgicală cât mai precoce, urmată de antibiotico-profilaxie, de obicei cu penicilină G 1—2 mega U.I./24 ore, timp de 4—6 zile. La persoanele nevaccinate sau demult vaccinate antitetanic — se adaugă imunoglobuline umane antitetanice, ser heterolog antitetanic și/sau anatoxină tetanică. În cazul plăgilor mușcate de animale suspecte, se face profilaxie antirabică.

Plăgile mușcate se lasă să sângereze abundant, se spală abundant cu apă cu săpun concentrat, apă oxigenată, *Bromocet* și se lasă deschise.

Fracturile deschise vor fi minuțios debridate chirurgical de toate țesuturile devitalizate. Se aplică o antibiotico-profilaxie parenterală cu doze terapeutice din medicamente active concomitent pe stafilococ și bacterii gram-negative (în funcție și de bacteriile izolate din plagă), de obicei oxacilină + gentamicină / kanamicină sau numai cefalotină, pe o durată de circa 10 zile.

Profilaxia infectării plăgilor operatorii se face cel mai bine prin respectarea minuțioasă a măsurilor de antisepsie, asepsie și de tehnică chirurgicală clasică (traumatizarea minimă a țesuturilor, scurtarea la maximum a actului operator, hemostază și drenaj corect etc.).

Foarte importantă este *pregătirea corectă a pielii care va fi incizată* (și a regiunilor inghinale, în intervențiile pe abdomen) prin spălare insistentă și raderea părului imediat înainte de operație și dezinfecție cu tinctură de iod, iodofori (povidon iodat — *Betadine*), clorhexidin (*Hibitane*) în alcool 70°, sau dezinfectante mercuriale organice.

În chirurgia colonului (mai ales în carcinoame) se recomandă o scădere preoperatorie a florei aerobe și anaerobe din colon pentru reducerea complicațiilor septice postoperatorii. Se fac clisme evacuatorii cu apă (eventual asociate cu sulfat de magneziu 20 g per os), dimineața și seara, cu 1—3 zile înainte de operație și în dimineața intervenției și se dă o dietă fără reziduuri. Cu 24—48 de ore înainte de operație se administrează per os neomicină 2—3 g asociată cu eritromicină sau tetraciclină sau — mai bine — cu clindamicină/lincomicină sau metroni-

dazol. Experimental, s-au obținut rezultate încurajatoare și doar cu injectarea intraoperatorie în segmentul proximal și distal — după izolarea prin pense a segmentului de rezecat — a unei soluții 10% providon iodat (*Betadine*). La bolnavii la care există perforații, contaminare fecală intraperitoneală, abcese peritoneale sau peritonită difuză, se fac *spălături peritoneale* abundente și se instilează înainte de închidere kanamicină 1 g dizolvat în 100 ml soluție salină izotonă (atenție la posibila blocadă neuromusculară respiratorie, mult mai rară decât la neomicină, antibiotic care nu trebuie utilizat). Se adaugă imediat antibiotice intravenos (gentamicină asociată cu clindamicină / lincomicină, cloramfenicol, eritromicină sau tetraciclină), eventual și metronidazol *per os*, pe o durată de cel puțin 5 zile. În peritonitele severe se pot adăuga *spălături peritoneale continue* cu un cateter de dializă, cu soluții izotonice de dializă peritoneală, cu adaos de kanamicină, eventual cu penicilină sau povidon iodat.

Antibioticoprofilaxia mai este indicată — deși mult controversată — în intervențiile pe membrele inferioare, mai ales în arterite (penicilină G), intervențiile cardiovasculare, mai ales cele cu implantare de proteze, în intervențiile neurochirurgicale și de ortopedie, uneori în operațiile cezariene, precum și în alte intervenții la bolnavii imuno-deprimați. Se preferă de obicei gentamicina asociată cu oxacilină sau cu o cefalosporină.

Antibioticele — în doze terapeutice — se injectează intravenos începând cu anestezia (în intervențiile osteoarticulare cu câteva ore înainte) și continuând 2—3 zile. Administrarea sistematică și prelungită a antibioticoprofilaxiei nu oferă avantaje suplimentare

și atrage neajunsurile importante ale abuzului de antibiotice, astfel încât nu trebuie practică. Irigarea plăgii cardiovasculare sau osteoarticulare cu 1 litru de soluție salină care conține kanamicină 1 g și bacitracină 50 000 U. pare indicată, mai ales atunci când se implantează proteze.

În chirurgia cardiovasculară și ortopedică, se vor lichida preoperator, pe cât posibil, diversele alte infecții (mai ales urinare și cutanate).

Toate plăgile chirurgicale vor fi atent urmărite postoperator pentru a fi corect tratate imediat ce apar semne de infecție. Procentajul redus al acestor infecții este cel mai bun indicator al tehnicii chirurgicale corecte. *Vaccinarea* preoperatorie cu un antigen comun al bacililor enterali aerobi (sau cu polivaccin tip Delbet) a bolnavilor cu factori mari de risc de infecție postoperatorie a dat rezultate preliminare încurajatoare.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Bernard V. M. — Management of infected vascular prosthesis, *Surg. clin. N. Amer.*, 1975, 55, 1 411.
- Boyd R. J., Burke F. J., Colton T. — A double-blind clinical trial of prophylactic antibiotics in hip fractures, *Bone Jt. Surg.*, 1973, 55-A, 1 251.
- Căruntu F. — Aspecte actuale în problema infecțiilor intraspitalicești, *Viața med. (Buc.)*, 1972, 19, 923.
- Căruntu F. — Infecțiile nozocomiale în pediatrie — problemă de mare actualitate, *Pediatria (Buc.)*, 1976, 25, 29.
- Condon R. E. — Rational use of prophylactic antibiotics in gastrointestinal surgery, *Surg. clin. N. Amer.*, 1975, 55, 1 309.
- Condon R. E., Nichols R. L. — The present position of neomycin-erythromycin bowel prep., *Surg. clin. N. Amer.*, 1975, 55, 1 331.
- Conte J. E., Cohen S. N., Roe B. B., Elashoff R. M. — Antibiotic prophylaxis and

- cardiac surgery. A prospective double-blind comparison of single-dose versus multiple-dose regimens, *Ann. int. Med.*, 1972, 76, 943.
- Farmer R. G. — Preoperative preparation of the patient with carcinoma of the colon, *Surg. clin. N. Amer.*, 1975, 55, 1335.
- Goldring J., McNaught W., Scott A., Gillespie G. — Prophylactic oral antimicrobial agents in elective colonic surgery, *Lancet*, 1975, 2, 997.
- Guinier M. și colab. — Les lavages péritoneaux à la polyvinylpyrrolidone iodée. À propos de 11 cas. *Nouv. Presse méd.*, 1974, 3, 1 559.
- Jones F. E., DeCosse J. J., Condon R. E. — Experimental evaluation of „instant” preparation of the colon with povidone-iodine, *Surg. clin. N. Amer.*, 1975, 55, 1 343.
- Judd E. S. — Prospective neomycin-tetracycline preparation of the colon for elective operations, *Surg. clin. N. Amer.*, 1975, 55, 1 325.
- Krizek T. J., Robson M. C. — Biology of surgical infection, *Surg. clin. N. Amer.*, 1975, 55, 1 261.
- Nelson I. L., Kuzman I. N., Cohn I. Jr. — Intraperitoneal lavage and kanamycin for the contaminated abdomen, *Surg. clin. N. Amer.*, 1975, 55, 1 391.
- Patzakis M. I. — The use of antibiotics in open fractures, *Surg. clin. N. Amer.*, 1975, 55, 1 439.
- * * * — Prophylactic antibiotics in caesarian section, *Brit. med. J.*, 1973, 2, 1 675.
- Simmons R. L. și colab. — Infection in immunosuppressed transplant recipients, *Surg. clin. N. Amer.*, 1975, 55, 1 419.
- Spiers A. S. P., Tattershall M. H. N., Gaya H. — Indications for systemic antibiotic prophylaxis in neutropenic patients, *Brit. med. J.*, 1974, 4, 440.
- Vilain R. — La complication infectieuse en chirurgie orthopédique aseptique: causes, prophylaxie. *Orthop. traumat. Conférences d'enseignement 1971, S.O.T.C.O.T., L'expansion édit.*, p. 193.

14.2. ARSURILE

Infectarea arsurilor se produce de obicei în mai multe etape. În primele 2 zile predomină pe suprafața arsă

cocii grampozitivi (streptococi, stafilococi). Din ziua a 3-a încep să domine bacilii enterali gramnegativi aerobi (în special piocianicii), care, din ziua a 5-a, invadează țesuturile din jur care au leziuni vasculare ocluzive produse de agresiunea termică, atingând concentrații de peste 10^6 bacterii/g de țesut necrotic, mediu foarte bun de cultură (aerobă și anaerobă). Infecția accentuează trombozele vasculare și este responsabilă de circa 75% din decese, în lipsa unui tratament local. În circa 50% din cazurile grave se produc și bacteriemii sau septicemii. Obstrucția vasculară persistă doar 1—2 zile în arsurile superficiale, dar timp de circa 3 săptămâni în arsurile grave, perioadă în care apărarea locală antiinfecțioasă proprie (umorală și celulară), precum și aportul de antibiotice introduse pe cale generală sînt practic suprimate. Circulația și fagocitoza reapar treptat în țesutul de granulație care se formează de obicei doar la limita dintre arsură și țesutul sănătos. Mai tardiv arsurile se pot infecta cu fungi (*Candida*, *Aspergillus*).

Diagnosticul clinic al infectării unei arsuri se face pe manifestările: apariția de hemoragii în plagă, liză și degenerare a țesutului granulos cu formare de „neoescare”, „conversia” unei arsuri de gradul II într-una de gradul III, apariția de abcese metastatice în țesuturile vecine nearse, extinderea marginilor violacee ale plăgilor, necroza hemoragică a țesutului grăsos, separarea rapidă, neașteptată a escarei, apariția de leziuni veziculoase în plagă (care este uneori pe cale de vindecare), apariția de secreții purulente și a sindromului infecțios general (febră, frisoane etc.) sau septicemie (metastaze septice la distanță).

Examenul microscopic cantitativ și culturile cantitative din fragmente biop-

siate din țesutul ars și cel adiacent arată o infecție invazivă dacă pune în evidență mai mult de 10^5 bacterii/g de țesut. Frotiurile și culturile efectuate din suprafața arsurilor sînt mult mai puțin adecvate pentru monitorizarea infecției (suprafețele pot fi uscate, infecția proliferază deseori inițial sub escară). În arsurile grave și la bolnavii febrili se practică hemoculturi aerobe și anaerobe. Bacteriilor semnificative li se face antibiogramă.

Din fragmentele biopsiate se fac și examene *histologice*, folosind pentru aprecierea infecției criteriile: prezența de microorganisme în țesuturile arse și nearse și în vase, inflamație accentuată, prezența de celule gigante de tip corp străin, necroză ischemică a țesuturilor nearse.

Colaborarea cu laboratorul este extrem de utilă în conducerea corectă a terapiei medicale și chirurgicale a arsurilor.

Profilaxia infectării arsurilor se face prin toaleta chirurgicală amănunțită a țesuturilor devitalizate și irigarea (sau pansarea) cu soluție de azotat de argint 0,5% în apă distilată, activă pe aproape toate bacteriile din arsuri, fără a produce rezistență. Irigațiile prelungite riscă să producă absorbția de cantități mari de apă distilată prin arsuri și să favorizeze trecerea de electroliți în pansamente, fapt ce necesită înlocuirea sărurilor prin administrarea lor intravenoasă sau orală. Uneori (favorizat de prezența bacilului *Aerobacter cloacae*), nitrații se pot transforma în nitriți, producînd methemoglobinemie. Local se mai pot administra cu rezultate foarte bune sulfamide de uz local. Cel mai utilizat este acetatul de sulfamidon (*Mafenid*), cremă 10% sau pulbere, aplicat la intervale de 6—12 ore

(se resoarbo în circa 3 ore). Medicamentul are spectru larg, nu produce rezistență, dar poate produce uneori dureri locale, hipersensibilizări sau acidoză metabolică. Argintsulfadiazina, recent introdusă, este mai puțin activă, dar are mai puține efecte secundare. Se mai poate aplica local gentamicină (cremă 0,1%), situație în care trebuie controlată mai atent funcția renală, deși resorbția locală nu este prea mare. Se mai poate aplica cremă cu clorhexidină gluconat (*Hibitane*) 0,2%.

Balneoterapia aplicată în fiecare dimineață marilor arși scade durerile la schimbarea pansamentelor și ușurează ablația zonelor necrotice, pe măsură ce ele se formează. Este foarte util să se pună în apa băii clorhexidină în concentrație finală de 1/10 000—1/20 000, pentru evitarea difuzării infecției la zonele neinfectate.

Arsurile infectate sînt foarte contagioase pentru bolnavii receptivi din apropiere. Trebuie luate, ca atare, măsuri riguroase de izolare, dezinfecție și sterilizare.

Terapia arsurilor infectate se face cu aceleași metode folosite în profilaxie, adăugînd, în cazurile septicemice, antibiotice pe cale generală (vezi cap. Septicemiile). Recent s-au obținut rezultate încurajatoare cu injectarea de antibiotice în țesuturile din vecinătatea escarei arse. În suprainfectare fungică se aplică local *Stamicin* și la nevoie, pe cale generală, amfotericină B.

Terapia nespecifică, foarte importantă și ea, constă în prevenirea și tratarea șocului inițial, echilibrări ale tulburărilor hidroelectrolitice și metabolice, corectarea hipoproteinemiei (datorită pierderilor prin arsuri, a catabolismului proteic exagerat și a sintezei proteice diminuate) etc. Imuno-

globulinele standard nu s-au dovedit utile, cu toată hipogamaglobulinemia existentă deseori. Imunoglobulinele specifice anti-*Pseudomonas* par a fi însă utile, ca și vaccinarea cu un vaccin polivalent anti-*Pseudomonas* (reactivitatea imunologică este de obicei conservată la arși).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Ionescu A., Rădulescu V., Vasiliu A. — Arsurile. Clinică-fiziopatologie — tratament, vol. II, Ed. medicală, București, 1972.
- Moncrieff J. A. — Burns (Medical progress), New Engl. J. Med., 1972, 288, 444.
- Pannier M., Le Beaupin R., Guimbretière J., Billaudel S., Courtieu A. L. — Utilisation de la clorhexidine dans la balnéothérapie des grands brûlés, Nouv. Presse méd., 1976, 5, 207.
- Pruitt B. A. Jr. — Infections caused by *Pseudomonas* species in patients with burns and other surgical patients, J. infect. Dis., 1974, 130 (suppl.), S8.
- Young L. S. — Role of antibody in infections due to *Pseudomonas aeruginosa*, J. infect. Dis., 1973, 130 (suppl.), S 111.

14.3. CELULITELE

Infecțiile țesutului celular subcutanat (celulite, paniculite) sînt de obicei secundare unor plăgi, înțepături accidentale, injecții septice sau iritante („injectite”) sau unor infecții cutanate, rareori expresia unei metastaze septice hematogene. Evoluția este de obicei benignă, dar rareori — în prezența unor factori favorizanți (corticoterapie, injecții cu fenilbutazonă, vaccino-terapie cu bacterii inactivate sau atenuate) — evoluția poate fi fulminantă. Etiologia obișnuită este reprezentată de streptococi, mai rar de stafilococi, hemofili, clostridii.

Diagnosticul formelor comune ușoare se pune pe baza apariției unui edem inflamator dureros în regiunea unei porți de intrare cutanate, la care se pot adăuga fenomene infecțioase generale, de obicei ușoare. *Haemophilus influenzae* tip b poate produce la copii mai mici de 3 ani o celulită situată de obicei la față, cu tegumentele respective de culoare roșie-albastră. În celulitele cu clostridii există o secreție semipurulentă cu miros putrid. Evoluția formelor ușoare se face de obicei spre resorbție, mai ales sub tratament antibiotic, uneori spre cronicizare, cu fibrozarea țesutului celular afectat, alteori spre abcedare.

Formele fulminante sînt produse de streptococi, uneori de clostridii sau stafilococi. Ele se caracterizează prin șoc hipovolemic (prin extravazare locală masivă de lichide), edem inflamator rapid extensiv, uneori puțin dureros, alteori cu formare de fliclene și plăci necrotice. Supurația se produce doar tardiv, la bolnavii care supraviețuiesc, și este însoțită de necroze întinse ale țesutului celular subcutanat și ale fasciilor.

Puncționarea de urgență a celulitei, cu efectuarea de frotiuri și culturi, evidențiază agentul patogen care, în formele fulminante, se găsește în cantități enorme. Hemoculturile pot fi și ele edificatoare.

Terapia se face cu antibiotice alese în funcție de etiologie și administrate pe cale generală. În formele fulminante și în caz de abcedare se asociază imediat incizia, debridarea țesuturilor necrotice și drenajul eficient.

În cazurile fulminante se asociază măsuri energice și urgente de deșocare. Formele gangrenoase întinse necesită debridare și ulterior greș cutanate, plastii.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Carruthers A., Carruthers J., Wright P. — Necrotizing fasciitis with polymyositis, Brit. med. J., 1975, 3, 355.
- Robin M., Himmlich H., Rapin M. — Cellulites streptococciques fulminantes. Importance du choc hypovolémique, Nouv. Presse méd., 1976, 5, 192.
- Spencer R. C., Barnham M. — Hemophilus influenzae cellulitis, Brit. med. J., 1975, 2, 615.

14.4. GANGRENA GAZOASĂ ȘI ALTE INFECȚII GAZOASE

Gangrena gazoasă — *mionecroza clostridiană* — este o infecție extensivă foarte gravă, cu evoluție rapidă spre septicemie și moarte, produsă de obicei de *Clostridium perfringens* (Welchii), dar și de alte clostridii care produc exotoxine necrotice și hemolitice. *Pseudomonas*, *Bacteroides* sau coliformii aerobi pot produce și ei infecții gazoase severe, dar de obicei mai puțin extensive. Deseori există asocieri anaerobe-aerobe. Caracteristic pentru această boală nu este numai prezența de gaze în țesuturi și clasică necroză musculară, ci și cuprinderea rapid progresivă a tuturor celorlalte țesuturi adiacente neinteresate inițial — piele, țesut celular subcutanat, fascii, nervi, seroase etc. — în cadrul *celulitei crepitante clostridiene*. Atât miozita necrotică, cât și celulita crepitantă, pot rămâne rareori localizate, având o evoluție mai benignă.

Boala apare de obicei după plăgi zdrobite ale extremităților, profund infectate prin corpi străini. Mai rare sînt infecțiile gazoase *postoperatorii*, apărute mai ales după intervențiile pe tubul digestiv, pe membrul inferior pentru arteriopatii diabetice, dar și după intervenții aseptice pe șold și

regiunea inghinală, după avorturi septicice (gangrenă uterină) sau după injecții intrafasciale (în special cu adrenalină). Un număr mic de gangrene gazoase sînt *primare* (probabil cu punct de plecare în criptele Morgagni), cuprind fosele ischiorectale, perineul și au extensie rapidă la organele genitale și peretele abdominal. Diagnosticul și terapia trebuie să fie de mare urgență, în toate cazurile.

Diagnosticul clinic precoce se bazează pe un grad mare de suspectare a bolii la persoanele cu factorii favorizanți amintiți care prezintă — după o incubatie de 1—4 zile — dureri locale disproporționate cu starea plăgii precum și afectarea stării generale (anxietate, agitație, mai rar confuzie, tahicardie, febră moderată). Caracteristice sînt *modificările locale* care nu seamănă cu o infecție piogenă. De la început apare un edem dur, lemnos, rapid progresiv, cu tegumente la început albe, roșii sau arămii, care devin în decurs de ore de aspect gangrenos, uneori acoperite cu fliclene hemoragice. Din plagă se scurge o secreție apoasă cu miros dulceag sau putrid. Cel mai caracteristic semn este prezența în țesuturile moi de gaze decelabile prin palpare (crepitațiile apar după cîteva ore), uneori prin auscultație și mai ales prin radiografii (dau indicațiile cele mai precoce).

Boala evoluează rapid, foarte sever, cu tulburări digestive (vărsături, diaree, uneori sanguinolentă), hemoliză intravasculară, șoc, comă și deseori moarte în 30—48 de ore.

Gazele din țesuturile infectate trebuie diferențiate de cele de origine neinfecțioasă: prin pătrunderea lor intraoperator între diversele planuri anatomice, prin perforația esofagului (la esofagoscopie sau prin carcinom), sau prin efracție a căilor respiratorii (trau-

matismo, intubații). Diferențierea de gangrena gazoasă se face prin lipsa stării toxice și a semnelor locale de infecție amintite.

Puncționarea de urgență a zonei afectate permite scoaterea unei mici cantități de lichid din care o parte va fi inoculată imediat pe medii anaerobe și aerobe (sau trimisă la laborator în seringă respectivă, fără aer în ea și cu acul montat și înfipt într-un dop de cauciuc), iar o parte va servi la efectuarea frotiurilor și la apreciere olfactivă (fig. 14.1.).

Terapia este orientată de etiologie și de gradul de extensivitate a infecției gazoase, dar întotdeauna trebuie aplicată de *maximă urgență*, pentru a mări randamentul vindecărilor și a limita distrugerile tisulare.

Incizia largă cu îndepărtarea corpiilor străini, debridarea țesuturilor devitalizate și drenajul reprezintă tratamentul de bază. În cazul gangrenei uterine, poate fi indicată — dacă starea generală a bolnavei permite — histerectomia, deși s-au obținut rezultate bune și numai cu antibioticoterapie.

Antibioticele vor fi alese în funcție de etiologia prezumtivă și administrate parenteral. Penicilina G, 20—30 mega U.I./24 ore i.v. este antibioticul de elecție pentru *Clostridium perfringens* și *Peptostreptococcus*. La persoanele hipersensibilizate, ea poate fi înlocuită cu cefalotină (există uneori reacții alergice încrucișate cu penicilina), cloramfenicol, eritromicină, clindamicină /lincomicină, preferabil asociate cu metronidazol p.o. Pentru *Bacteroides* se va administra clindamicină/lincomicină sau cloramfenicol, tetracilină, eritromicină, preferabil asociate cu metronidazol. Pentru coliformi se va injecta gentamicină/kanamicină. Când flora este mixtă, se vor asocia penicilină G cu clindamicină sau cloramfenicol (pro-

ferabil și cu metronidazol) și cu gentamicină, asociere indicată și profilactic, în plăgile zdrobite intens infectate.

Oxigenul hiperbar 100% (la o presiune absolută de 3 atmosfere), deși în parte încă controversat, a dat rezultate excelente în cazurile produse de *Clostridium perfringens*, asociat debriării (efectuată preferabil după prima ședință de 2 ore de oxigen hiperbar, pentru a favoriza difuziunea acestuia prin vasele care sînt încă intacte) și antibioticelor. Această terapie produce uneori accidente.

Serul antigangrenos heterolog polivalent este abandonat de cei mai mulți autori, doar foarte puțini mai indicîndu-l și anume în cazurile cu hemoliză intensă.

În plus, se va aplica o terapie nespecifică intensivă de deșocare și reechilibrare hidroelectrolitică parenterală, iar în caz de anemie accentuată, transfuzii de sînge.

Profilaxia infecțiilor gazoase se face prin tratamentul local corect medical și chirurgical al plăgilor traumatiche și lăsarea deschisă (timp de 3—4 zile, cu irigare continuă cu soluție salină izotonică) a celor foarte mari și intens infectate. Asocierea antibioticoprofilaxiei scurte cu penicilină G, metronidazol și gentamicină este indicată în cazurile cu factori de risc. Bolnavii vor fi izolați.

BIBLIOGRAFIE SLECTIVĂ

- Herrell W. E. — Hyperbaric oxygen in the treatment of gas gangrene, Clin. Med., 1970, 77, 8.
 Hitchcock C. R., Demello F. J., Haglin J. J. — Gangrene infection. New approaches to an old disease, Surg. Clin. N. Amer., 1975, 55, 1 403.
 Nichols R. L., Smith J. W. — Gas in wound: what does it mean?, Surg. Clin. N. Amer., 1975, 55, 1 289.

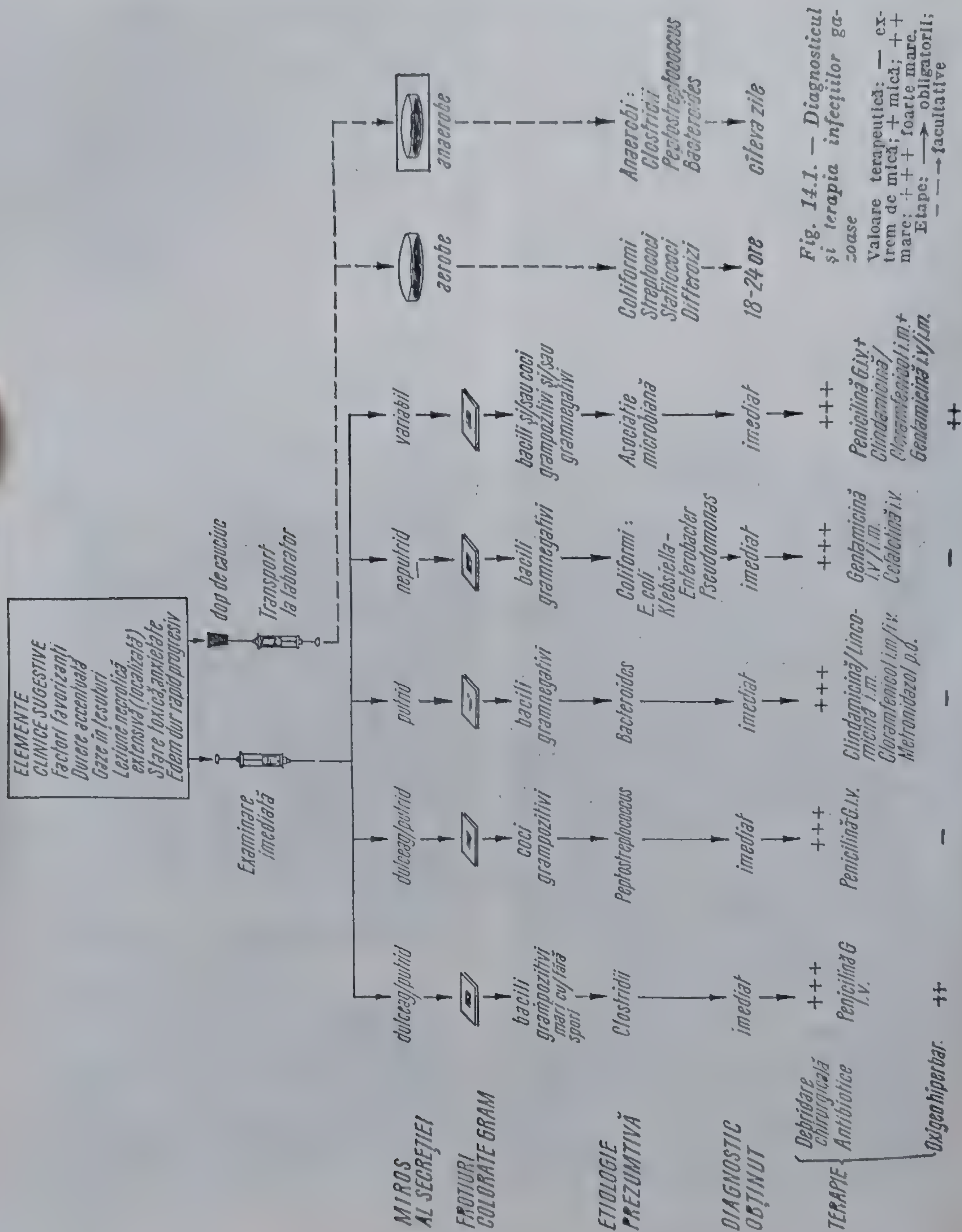


Fig. 14.1. — Diagnosticul și terapia infecțiilor gazoase

Valoare terapeutică: — extrem de mică; + mică; ++ mare; +++ foarte mare.
Etapă: — obligatorie; — facultativă

14.5. INFECȚIILE CUTANATE STAFILOCOCCICE

Stafilococul produce frecvent infecții cutanate, uneori recidivante (furunculoză) sau cronice (acneea vulgară), de obicei benigne, dar uneori grave (abcесо, flegmono, celulite, stafilococio malignă a feței, furuncul antracoid, *impetigo* și *pemphigus neonatorum*). Uneori el este singurul agent etiologic, alteori suprainfectează dermite streptococice (*impetigo contagiosa*, *sycosis barbae*), virale (*herpes zoster*) sau este asociat de la început cu alte bacterii (în acneea vulgară cu *Corynebacterium acnes*, în plăgile infectate cu diverse bacterii aerobe și anaerobe).

Diagnosticul este de obicei ușor de pus clinic.

Infecțiile superficiale (foliculite, acnee, *sycosis*, *impetigo*, furuncule) se recunosc prin existența pustulelor cu conținut gălbui și un halou eritematos, dureri locale, uneori adenite regionale (supurate în hidroadenita axilară), rareori fenomene infecțioase generale (febră, curbatură).

Furunculul antracoid apare mai ales la diabetici și la imunodeprimați. El este localizat deseori la ceafă și pe toracele posterior-superior, unde tegumentul gros, inextensibil, duce la difuzarea laterală a infecției, cu formarea unei zone indurate, eritematoase, foarte dureroase, cu mai multe orificii prin care se scurge un puroi galben. Bolnavul este febril, face frisoane, are starea generală alterată.

Stafilococia malignă a feței, situată de obicei la buza superioară sau la nas, este o infecție gravă, caracterizată prin febră, frisoane, stare generală alterată și un conglomerat de leziuni supurative situate la diferite profun-

zimi și aflate în variate stadii de evoluție (indurație, pustulizare, necrozare, abcedare). Frecvent se asociază limfangită și deseori tromboflebită septică adiacentă care se poate extinde la sinusul cavernos (proptoză, chemoză, edem orbital roșu, paralizii ale motilității oculare), sau poate determina septicemii cu diverse metastaze, în special pulmonare (stafilococia pulmonară buloasă).

Erizipelul stafilococic, mult mai rar decât cel streptococic, apare mai ales la persoane debilitate: placard roșu-violaceu supradenivelat, cu evoluție subtorpidă, uneori cu tromboflebite în jur.

Abcesele stafilococice recurențiale „reci“ (sindromul Iov) apare rareori, la persoanele cu defecte congenitale ale chimiotactismului neutrofilelor. Din prima copilărie se remarcă o eczemă persistentă însoțită de abcese repetate, severe, nedureroase („reci“), uneori și alte infecții (mai ales pneumonii și otite medii) și îngroșarea unghiilor. Acești bolnavi nu au alte defecte imunologice decelabile.

Sindromul „pielii opărite“ stafilococice (S.S.S.S. — *staphylococcal scalded-skin syndrome*), asemănător clinic cu sindromul Lyell, apare foarte rar la persoane normale sau imunodeprimare: febră, bule stafilococice generalizate rapid care se exfoliază, dând aspect de arsură gravă.

Frotiurile și culturile din puroi, hemoculturile și antibiograma stafilococilor izolați precizează etiologia și ghidează antibioticoterapia, când aceasta este necesară.

Terapia este în funcție de forma clinică.

Stafilocociile superficiale se tratează de cele mai multe ori exclusiv local, nespecific, prin degresarea pielii cu

apă și săpun sau cu alcool, dezinfectia ei cu hexaclorofen 3% care are acțiune antistafilococică remanentă (săpun *Triumf*) sau cu *Bromocet* lăsat să se usuce pe piele, pentru evitarea extinderii infecției la alte zone tegumentare. Pustulele și furunculele mai mari, abcesele, flegmoanele, panarițiile, hidroadenitele se deschid chirurgical, fără a se stoarce (!) și se pansează, avînd grijă a nu irita tegumentele din jur (fixare cu mastisol și nu cu leucoplast).

Furunculul antracoid și stafilococia malignă a feței se tratează cu antibiotice antistafilococice alese după antibiogramă (de obicei oxacilină, cloxacilină, eritromicină sau — pentru tulpinile sensibile — penicilină G), administrate pe cale generală, în doze mari și prelungit (cca o săptămînă după defervescentă și vindecare locală). În tromboflebitele de sinus cavernos se asociază terapia anticoagulantă.

Furunculoză și hidroadenitele recidivante cronice se tratează cel mai bine prin metodele descrise anterior, asociate cu măsuri riguroase de profilaxie a autoreinfecției: evitarea transmiterii infecției de la leziunile în evoluție sau din locurile obișnuite de portaj stafilococic (nas, scalp, regiunea perineală), pansarea corectă a leziunilor abcedate, îmbăierea zilnică cu dezinfectia repetată și remanentă a tegumentelor, schimbarea zilnică a rufăriei de corp, de pat, a prosoapelor și batistelor. Se va căuta să se depisteze și să se corecteze un eventual diabet sau stare de imunodeprimare. Vaccinurile (auto sau *stock*) sînt de obicei ineficace.

Acneea vulgară este întreținută de efectul iritativ al acizilor grași liberi produși din trigliceridele sebumului de către stafilococi coagulazonegativi și de către *Corynebacterium acnes*.

Tetraciclina se concentrează în glandele sebacee și epiteliul folicular, scade acțiunea lipolitică a acestor bacterii și conținutul de grăsimi din sebum, fapt care explică parțial eficiența ei (inconstantă) în această boală, spre deosebire de peniciline care sînt inactive. Se administrează tetraciclina 1 g/24 ore, 2 săptămîni, scăzînd apoi progresiv pînă la o doză minimă eficientă de întreținere. Se poate folosi mai comod doxiciclina (*Vibramycin*) timp de 5—7 zile, 100 mg/24 ore, apoi o dată la 2 zile. Se adaugă măsuri de degresare a pielii.

Impetigo neonatorum se tratează local: îndepărtarea crustelor cu comprese cu apă caldă, apoi aplicații de *Negamicin B*. În formele grave este necesară antibioticoterapia sistemică (oxacilină).

Profilaxia stafilocociilor cutanate se face prin măsuri de igienă și eventual folosirea de antiseptice antistafilococice preferabil remanente. Hexaclorofenul (săpun, pulbere, emulsii, loțiuni) este un foarte bun dezinfectant antistafilococic care poate fi folosit cu atenție și la sugari (concentrații mai mari de 1—3% pe timp prelungit pot fi toxice). Acidul boric este inactiv și toxic și, ca atare, trebuie exclus dintre dezinfectante. În stafilocociile cutanate cronice poate fi uneori utilă sterilizarea portajului nazal prin aplicări locale de pomezi cu neomicină — baci-tracină (*Negamicină B*) sau clorhexidină 0,5%, dar recolonizarea stafilococică se produce de obicei repede după încetarea profilaxiei.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Carbon C. — Un antibiotique antistaphylococcique, *Nouv. Presse méd.*, 1974, 3, 1 568.

- Herrell W. E. — Is hexachlorophene effective and safe?, Clin. Med., 1972, 79, 13.
- Hill H. R. și colab. — Defect in neutrophil granulocyte chemotaxis in Job's syndrome of recurrent „cold“ staphylococcal abscesses, Lancet, 1974, 2, 617.
- Norden C. W., Mendelow H. — Staphylococcal scalded-skin syndrome in adults, New Engl. J. Med., 1974, 290, 577.

14.6. INFECȚIILE CUTANATE STREPTOCOCICE

Streptococii hemolitici grupa A, mai rar grupele B, C, pot produce diverse infecții cutanate, de obicei benigne, uneori recidivante. Aceste infecții pot determina uneori, ca și alte boli streptococice (angine, scarlatină), complicații poststreptococice cu patogenie imunologică: glomerulonefrită, mai rar reumatism, endocardită, coree. Infecția se produce prin soluții de continuitate ale pielii, exogen sau endogen (purtații faringieni).

Diagnosticul clinic este de obicei ușor de pus.

Erizipelul începe brusc, după o incubatie de 1—4 zile, cu sindrom infecțios general intens (febră, frison, cefalee, curbatură). După câteva ore apare un placard roșu, supradenivelat, cu buret marginal bine delimitat de obicei, uneori cu prelungiri neregulate, care se extinde periferic timp de 3—5 zile, după care culoarea devine mai violacee și apoi pălește începând de la centru. Pe suprafața placardului apar deseori flictene cu conținut gălbui, care — după spargerea lor — formează cruste galbene („melicerice“) caracteristice. Rareori, conținutul flictenelor este hemoragic sau ele se transformă necrotic sau gangrenos. Pielea din jur este întinsă, există un edem (mare în regiunile cu țesut celular lax abundant). Durerile locale sînt mici (mai mult o

senzație de tensiune). Există o adenită regională dureroasă, uneori și limfangită. Localizarea cea mai frecventă este la față, începînd la unghiul ocular intern, nas sau ureche și extinzîndu-se deseori simetric, „în fluture“, pe ambii obraji. Adesea el apare la gambă, poarta de intrare fiind o escoriație accidentală, sau o micoză cronică interdigitală sau a unghiilor care poate determina recidive ale erizipelului. Rareori, el este localizat pe alte tegumente, organele genitale, scalp sau pe mucoase.

Evoluția sa este benignă, vindecarea producîndu-se în circa o săptămînă, mai tardiv la membrele inferioare, unde poate abceda (dureri locale accentuate, persistente, fluctuantă, deseori pe suprafețe foarte limitate). La diabetici și imunodeprimați se pot produce septicemii, endocardite, pleurezii purulente. Rar apar după circa 2 săptămîni complicații ca glomerulonefrita difuză acută sau reumatismul acut. Recidivarea sa duce frecvent la o indurație a tegumentelor gambei, cu insuficiență circulatorie cronică, limfatică și venoasă, uneori și ulcere cronice.

Bolnavul are leucocitoză cu polinucleoză, VSH crescută, rar hemoculturi pozitive.

Impetigo contagiosa este produs de obicei de streptococi din alte grupe decît A, mai rar de stafilococi care pot însă suprainfecta leziunile. El se caracterizează prin apariția de vezicule superficiale — situate de obicei la pliurile cutanate (buze, ureche, nas etc.) — care se sparg, formînd cruste melicerice caracteristice. Evoluția este benignă, afebrilă, dar deseori prelungită.

Limfangitele sînt produse de cele mai multe ori de streptococi grupa A. În urma unei mici soluții de continuitate tegumentare, uneori neobservate,

apar — începând de la mâini sau picioare — dungi de limfangită dureroasă, care se extind deseori spre axile sau regiunile inghinale, determinând adonite dureroase. Uneori există și manifestări infecțioase generale.

Rinitele streptococice, asociate uneori cu faringito, evoluează la copii sub 3 ani cu rinoree sero-purulentă, care irită orificiile nazale, adenopatii (la copiii mai mari de 6 luni) și febră mică care durează 4—8 săptămâni („streptococoză”). Circa 75% din adonitele cervicale ale copiilor sunt streptococice, putând apărea cam la 2 săptămâni după o rinofaringită.

Plăgile, arsurile, eczemele, herpesul simplex, varicela, zona și alte boli care lezează tegumentele se pot supra-infecța cu streptococi („se impetiginizează”). Crustele melicerice, haloul eritematos, limfangita, febra, sugerează clinic etiologia streptococică.

Streptococii grupa B (*Streptococcus agalactiae*), considerați anterior ca patogeni doar pentru animale (mastita bovină), există ca saprofiți în flora vaginală la circa 5% dintre femei și colonizează asimptomatic cca 2% dintre nou-născuți. Ei produc simptome doar la circa 1,5% dintre mame (vaginită, subfebră, rareori infecții puerperale grave, mai ales când intervalul dintre ruptura membranelor și expulzie este mare). Nou-născuții subponderali se pot infecta în cursul nașterii, făcând infecții grave (boala membranei hialine, septicemii, meningite).

Diagnosticul de laborator al infecțiilor streptococice se face prin cultivarea puroiului, exsudatului nazofaringian, produsului de puncție ganglionară, secrețiilor vaginale etc. pe geloză-sînge de oaie 5%. Adaosul la fiecare mililitru de mediu de neomicină 30 μ g, acid nalidixic 15 μ g și amfotericină B 3 μ g inhibă 80% din restul florei asociate,

creștînd randamentul izolării streptococilor. Tiparea streptococilor grupa A (testul cu bacitracină) este utilă doar la bolnavii cu antecedente de reumatism acut. Antibiograma este inutilă de obicei, streptococii patogeni (cu excepția enterococilor) fiind întotdeauna sensibili la betalactamine, macrolide, lincosanide, cotrimoxazol. Cercetarea antistreptolizinelor O este de obicei inutilă în streptocociile cutanate.

Terapia este variată în funcție de forma clinică.

Erizipelul, limfangitele, rinofaringitele, plăgile și arsurile infectate se tratează cu penicilină G sau V, timp de cel puțin 10 zile. La cei alergici la penicilină se folosește eritromicină sau cotrimoxazol.

Abcesele, flegmoanele, erizipelele abcedate se incizează și se drenează.

Impetigoul se tratează local prin îndepărtarea crustelor cu comprese cu apă caldă (nu cu acid boric!) și aplicații locale de *Negamicin B*.

Profilaxia se face prin măsuri de igienă. Recidivarea erizipelului gambelor poate fi parțial prevenită prin tratarea micozelor digitale (antimicotice local, evitarea transpirației, formolizarea încălțămintei). Parturientele purtătoare sau cu infecții cu streptococ grupa B și cu factori mari de risc (ruptură prematură a membranelor, amniotomie, travaliu prelungit) beneficiază de profilaxia cu penicilină G.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Manicatlă E., Horhoge G. — Aspecte clinicoepidemiologice ale infecțiilor produse de streptococii grupa B, *Viața medicală* (Buc.), 1975, 22, 9.
 Rold T. M. S. — Emergence of group B streptococci in obstetric and perinatal infections, *Brit. med. J.*, 1975, 2, 533.

14.7. ERIZIPELOIDUL ROSENBACH

Este o dermită rară produsă de bacilul grampozitiv *Erysipelothrix insidiosa (rhusiopathiae)*, larg răspândit în natură, mai ales la porci (rujetul porcilor) și la pești. Infecția se produce de obicei la mâini, prin contactul cu carnea crudă.

Diagnosticul clinic se pune pe apariția după o incubatie de 1—7 zile a unui placard roșu-violaceu, proeminent, net delimitat, precedat uneori de prurit, parestezii, dureri apărute mai ales la mișcări și căldură și mai puțin la presiune. Țesuturile moi din jur și articulațiile adiacente sînt tumefiate, dureroase. După 1—2 zile, placardul se extinde centrifug, lent (circa 1 cm/zi), cuprinzînd uneori și degetele vecine, rareori pînă la ultima falangă, și mîna pînă la articulația pumnului. Rareori există limfangită, adenită satelită. Febra este absentă. După mai multe zile, leziunea începe să retrocedeze de la centru, vindecarea producîndu-se în 2—4 săptămîni, uneori mai tîrziu. Rareori se produc recăderi, cîteodată chiar după cîteva luni.

Diagnosticul etiologic se pune prin izolarea bacteriei pe medii uzuale, dintr-o mică cantitate de soluție salină izotonică injectată în placard, sau din țesutul scos prin biopsie din marginea placardului. Inocularea intraperitoneală la șoarece produce moartea acestuia în 2—4 zile.

Foarte rar se produc artrite, endocardite.

Terapia cu penicilină G 1,2 mega U.I./24 ore, sau cu tetracilină 1—1,5 g/24 ore, timp de 7—14 zile, dă rezultate bune. Sînt eficiente și eritromicina sau cloramfenicolul.

14.8. ANTRAXUL

Antraxul sau cărbunele este o boală produsă de *Bacillus anthracis*, transmisă omului pe cale cutanată și foarte rar digestivă sau respiratorie, de la animale (ovine, caprine, bovine, porcine, cabaline ș.a.). Forma cea mai obișnuită la om este cea cutanată, produsă prin contactul cu țesuturile animalelor sacrificate (de obicei de necesitate) sau cu lîna, părul, pielea sau făina preparată din oasele lor (sporii sînt extrem de rezistenți). Foarte rar, boala produce pneumonii, infecții digestive, septicemii, meningite.

Diagnosticul antraxului *cutanat* se pune de obicei ușor pe criterii clinice și epidemiologice (caracter de boală profesională la persoanele din sectorul agrozootehnic, industria lînei etc.). Incubația este de 2—5 zile. Există două forme clinice:

a) *Pustula malignă* începe printr-o maculopapulă pruriginoasă, care apare la locul inoculării (de obicei pe membrele superioare, mai rar pe față sau gît). Ea se transformă într-o veziculă cu conținut hemoragic închis la culoare, care se ulcerează și ia aspectul unei escare negre înconjurată de o coroană de vezicule. Leziunea, nedureroasă, este însoțită de un edem gelatinos, uneori foarte mare cînd ea este situată la gît sau față, și de o adenită regională moderat dureroasă. Escara se desprinde în cîteva săptămîni, lăsînd o cicatrice definitivă. Sindromul infecțios general este de obicei discret, dar în formele grave, septicemice, el este foarte intens, iar mortalitatea mare.

b) *Edemul malign* este caracterizat printr-o escară minimă însoțită de un edem enorm, deformant (producînd obstrucție respiratorie uneori), cu te-

gumentele lucioase, necritomatoase, care prezintă deseori flictoni hemoragici și zone necrotice ce se ulcorează. Febra este foarte mare, însoțită de frisoane, starea generală foarte alterată și mortalitatea mare.

Cărbunele intestinal ia aspectul unei enterocolite hemoragice, cu sindrom infecțios general grav însoțit de șoc.

Cărbunele amigdalian are aspect ulceroedematos și evoluție severă.

Cărbunele pulmonar, produs prin infecție aerogenă la cei ce prelucurează lână contaminată, evoluează ca o pneumonie hemoragică foarte severă, însoțită deseori de mediastinită și pleurezie hemoragică.

Meningita cărbunoasă este metastatică, în cursul septicemiei și este caracterizată prin aspectul hemoragic al L.C.R.

Cazurile severe au leucocitoză cu polinucleoză și VSH crescută.

Diagnosticul etiologic este pus prin efectuarea de frotiuri colorate Gram (bacili grampozitivi mari cu capetele tăiate în unghi drept) și culturi pe medii uzuale, din produsele: lichid scos de sub escară sau din vezicule, exsudat faringian, materii fecale, spută, lichid pleural, L.C.R., organe de la necropsie. Hemoculturile sunt pozitive, uneori chiar în formele medii. Imunofluorescența permite identificarea rapidă a bacililor cărbunoși în produsele patologice amintite. Antigenul cărbunos poate fi evidențiat în țesuturile animalelor moarte de cărbune prin reacția Ascoli (reacție de precipitare în tub cu ser anticărbunos).

Terapia de elecție este penicilina G, 1—10 mega U.I./24 ore, administrată pe durată de 7—10 zile. Ea influențează manifestările sistemice și edemul, evită și influențează complicațiile, sterilizează repede lichidul din vezicule

și flictone, dar nu evită formarea escarei și nu o sterilizează. La persoanele alergice la penicilină se administrează tetraciclină, eritromicină, cloramfenicol sau streptomycină.

În formele severe se adaugă terapie intensivă circulatorie și/sau respiratorie, corticosteroizi. Serul anticărbunos este aproape total scos din uz.

În cazul unor pierderi mari de țesut (mai ales la pleoape) sunt necesare intervențiile plastice, grefele.

Profilaxia. Bolnavul este declarat (grupa A) și izolat până la căderea escarei. Animalele moarte de antrax sunt arse sau îngropate la 3 m și acoperite cu var nestins. Lâna și părul se dezinfectează înainte de a fi prelucrate. Vaccinarea animalelor din regiunile endemice a dat rezultate bune.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Herrell W. E. — Corticosteroids combined with penicillin in treatment of antrax, Clin. Med., 1968, 75, 12.
Lamb R. — Anthrax, Brit. med. J., 1973, 1, 157.

14.9. HERPESUL SIMPLEX

Herpesul simplex, infecție dintre cele mai frecvente ale omului, este produsă de *Herpesvirus hominis*. Infecția evoluează de obicei înaparent sau cu determinări cutaneomucoase benigne. Mai rar se produc determinări extracutanate sau sistemice severe. După infecția primară din copilărie, de obicei asimptomatică sau cu diverse localizări, virusul persistă timp îndelungat, latent, în celule — cu toată prezența anticorpilor neutralizanti — și produce, deseori repetat, episoade de acutizare cutanată.

Serotipul 1 produce infecții deasupra nivelului taliei (herpesul facial, keratoconjunctivită, stomatită, encefalită).

Serotipul 2 produce mai ales herpesul genital recidivant și cele mai multe cazuri de herpes visceral diseminat. Meningita poate fi produsă de ambele serotipuri.

Diagnosticul herpesului *cutaneomucos* este de obicei ușor de făcut pe criterii clinice.

Herpesul recidivant cutaneomucos se manifestă prin apariția unei senzații slabe de arsură cutanată și a unor mici papule grupate care se transformă rapid într-un buchet de vezicule superficiale cu conținut clar, uneori pe un fond ușor eritematos. În zilele următoare, veziculele încep să se usuce, se transformă apoi în cruste care se desprind după o evoluție totală de 1—2 săptămâni, fără a lăsa cicatrice. Localizările obișnuite sînt labiale (la joncțiunea cutaneomucoasă), în jurul orificiilor nazale și auriculare, faciale, genitale externe, eventual cu determinări uretrocistice, prostatice. Nu există de obicei adenită și fenomene generale infecțioase. Foarte rar veziculele se suprainfectează bacterian. Herpesul cutaneomucos recidivează frecvent, în același loc sau în alte regiuni, fără o cauză declanșatoare evidentă, sau în legătură cu ciclul menstrual (herpesul catamenial), diverse boli febrile (pneumonii, meningite, malarie etc.), tulburări digestive acute ușoare, oboseală, emoții, expunere la soare etc.

Vulvovaginita herpetică, adevărată boală venerică, este o infecție primară cu serotipul 2, tradusă prin vezicule, uneori confluențe, care se ulcerează foarte repede, sînt dureroase, produc disurie (cistită), adenită inghinală, febră, curbatură, durata bolii fiind de

2—3 săptămîni. Bolnavele care fac episoade repetate au o incidență crescută de cancer cervical.

Herpesul traumatic este o infecție primară care apare pe locul unui traumatism ușor (escoriație sau doar sărut), mai ales la degete (panarițiul herpetic al anesteziștilor și surorilor). Local apar veziculele caracteristice, însoțite deseori de febră mică timp de cîteva zile și uneori de recidive în același loc.

Eczema herpeticum (erupția variceliformă Kaposi) este o infecție primară rară, foarte gravă, care apare la persoane cu eczeme sau dermatite atopice cu leziuni active sau inactive. Clinic seamănă foarte mult cu *eczema vaccinatum*, varicela severă și chiar cu variola. Pe un fond febril intens și stare generală profund alterată, care durează circa 2 săptămîni, apar cîteva episoade de vezicule grupate, răspindite pe diferite zone tegumentare, dar mai ales pe cele afectate de dermatita cronică favorizantă. Uscarea și crustizarea se produc ca la herpesul recidivant. Boala poate evolua uneori letal.

Localizările extracutanate ale infecției herpetice au aspecte clinice și gravitate variată, iar diagnosticul etiologic este de obicei posibil doar prin investigații virusologice.

Gingivostomatita herpetică acută, expresia unei infecții primare, este mai obișnuită la copiii de 1—4 ani. Boala evoluează cu febră și alterarea moderată a stării generale timp de circa o săptămînă, cu vezicule — uneori grupate — pe mucoasa jugală, gingivală, faringiană sau linguală. Veziculele se rup foarte repede, producînd ulceratii foarte dureroase pe fond roșu, edemațiat, precum și salivatie, disfagie, uneori și sîngerări ușoare. Ganglionii

regionali sînt măriți și dureroși. Spre deosebire de stomatita aftoasă recidivantă (aftoza bucală neinfecțioasă), gingivostomatita herpetică nu recidivează.

Keratoconjunctivita herpetică evoluează de obicei cu un sindrom infecțios general febril, o conjunctivită congestivă și o keratită, unilaterală de obicei, cu opacități și ulceratii corneene superficiale (uneori perforații) și adenopatie preauriculară. Boala poate dura cîteva săptămîni și uneori recidivează, determinînd cicatrice corneene, care afectează vederea. Uneori există vezicule palpebrale care sugerează mult etiologia herpetică.

Meningita herpetică are aspectul unei meningite seroase benigne. Asocierea herpesului cutanat este rară.

Meningoencefalita herpetică, mai frecventă decît se crede, poate determina leziuni necrotice în focar, situate mai ales în lobul temporoparietal, care imprimă bolii un aspect pseudotumoral sau de abces cerebral. 1/3 din cazuri sînt mortale și 1/2 din supraviețuitori rămîn cu sechele. Boala este doar în 1/3 din cazuri însoțită de herpes cutanat concomitent.

Este posibil ca virusul să mai producă paralizie facială, nevralgie de trigemen, nevrite periferice, radiculite, mielite, boli nervoase cronice, psihopatii, hepatite acute, infecții intrauterine cu avort, encefalite discrete cu întîrzieri mintale consecutive.

Herpesul visceral diseminat este o formă clinică foarte gravă, aproape întotdeauna mortală. Ea apare la nou-născuții (mai ales prematuri) proveniți din mame cu o infecție herpetică primară sau cu vulvovaginită herpetică recidivantă. Boala începe către sfîrșitul primei săptămîni de viață și evoluează ca o septicemie foarte gravă: hiper- sau hipotermie, vărsă-

turi, icter, hepatosplenomegalie, insuficiență respiratorie, șoc, moarte. Herpesul cutanat este deseori absent. În toate organele se găsesc leziuni necrotice.

Diagnosticul virusologic al infecției herpetice este util doar în meningoencefalita herpetică, mai puțin în keratoconjunctivită, boli care pot beneficia de o terapie etiologică. Se urmărește mai ales evidențierea virusului în țesuturile biopsiate, lichidul vezicular sau stratul leucocitar al sîngelui, prin metode rapide (microscopie electronică sau imunofluorescență) sau mai lente (cultivarea pe culturi de fibroblaști de plămîn embrionar uman). Virusul poate fi demonstrat frecvent în creier și numai foarte rar în L.C.R. Serologia (R.F.C., testul de neutralizare) este utilă numai în infecțiile primare, doar aici producîndu-se creșteri semnificative ale titrurilor. Anticorpi specifici pot fi găsiți și la persoanele normale în ser și L.C.R., precum și în varicelă, zoster sau în alte boli, mai ales febrile. Examenete serologice nu pot diferenția între ele infecțiile produse de serotipurile 1 și 2. Infecțiile intrauterine produc la nou-născut, la 2—3 săptămîni de la naștere, anticorpi specifici din grupa IgM care persistă pînă la 9 luni.

În produsul de grataj al fundului veziculelor se pot evidenția celule gigante (polikariocite) — cu incluzii eozinofile intranucleare și uneori cu citoplasmă balonizantă — care lipsesc în infecțiile produse de poxvirusuri. Pe secțiunile din țesuturi se găsesc inconstant celule cu incluzii intranucleare tip A Cowdry-Lipschütz care ajută diagnosticul intraoperator rapid al encefalitei herpetice pseudotumorale. Absența lor nu exclude însă diagnosticul.

Terapia herpesului cutanat este de obicei inutilă. Aplicațiile locale cu chimioterapeuticul antiviral idoxuridină 5—40% în dimetilsulfoxid poate scurta evoluția.

Herpesul genital recidivant este foarte greu de influențat. Unele tratamente au dat rezultate favorabile încă insuficient verificate: badijonarea cu proflavină 0,1%, urmată de iradierea cu un bec fluorescent/incandescent de 100 W timp de 10 minute; badijonarea cu acridinoranj sau cu roșu neutru; idoxuridină aplicată local; cotrimoxazol 2 g/24 ore, început cât mai precoce și continuat timp de 7 zile. În caz de eșec se poate încerca amantadină (*Viregyt*) 200 mg/24 ore, cu rezultate mai slabe. Vaccinarea/autovaccinarea antiherpetică, vaccinarea antivariolică, gamaglobulinele sînt ineficace.

Gingivostomatita herpetică se tratează prin menținerea igienei locale (spălături repetate), terapia locală a suprainfecției bacteriene (*Faringosept*, *Negamicin*), calmarea durerilor înainte meselor (aplicații locale de xilină 1%) și asigurarea unei hidratari și alimentații suficiente.

Keratoconjunctivita herpetică se tratează etiologic de către oftalmolog prin instilații conjunctivale repetate la 1—2 ore de idoxuridină 1% (*Dendrid*, *Iduviran*) sau de citarabină (*Alexan*) 5%, care scurtează evoluția, limitează complicațiile, dar nu previn recidivele. Corticosteroizii sînt de obicei contraindicați, putînd agrava ulce-

rațiile. Ei pot fi uneori folosiți — cu atenție — în leziunile stromale.

Meningoencefalita herpetică se tratează etiologic cu idoxuridină, citarabină sau adeninarabină, administrate pe cale sistemică (vezi cap. Encefalitele).

Herpesul diseminat visceral răspunde favorabil, uneori rapid, la citarabină 0,3—2 mg/kilocorp pe zi, timp de 5 zile, sub controlul zilnic al hemogramei.

Profilaxie. Deoarece la circa 50% din gravidele cu herpes genital se produc infecții neonatale, dintre care o jumătate cu evoluție gravă, este indicată intervenția cezariană care reduce mult aceste riscuri.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Gosling P. H. — Treatment of genital herpes. *Brit. med. J.*, 1974, 3, 473.
- * * * — Herpes virus and psychiatric disorders, *Brit. med. J.*, 1971, 1, 418.
- Juel-Jensen B. E. — Severe generalized primary herpes treated with cytarabine, *Brit. med. J.*, 1970, 2, 154.
- Nahmias A. J., Roizman R. — Infection with herpes simplex viruses 1 and 2 (Third of three parts), *N. Engl. J. Med.*, 1973, 289, 781.
- Russell A. S., Saetre A. — Antibodies to herpes-simplex virus in „normal“ cerebrospinal fluid, *Lancet*, 1976, 1, 64.
- * * * — Treatment of genital herpes, *Brit. med. J.*, 1974, 2, 461.
- * * * — Workshop on the treatment and prevention of herpes simplex virus infections (From the National institute of health), *J. infect. Dis.*, 1973, 127, 117.

INFECȚIILE SISTEMICE

În afara infecțiilor frecvente care afectează exclusiv sau preponderent anumite țesuturi, organe sau aparate (infecțiile locale, ale aparatului respirator, digestiv, urinar, genital, ale sistemului nervos), există un număr mai mic de infecții sistemice (sau generalizate). Acestea afectează întregul organism, producând dezechilibre funcționale și leziuni organice multiple, deseori cu anumite predilecții în funcție de etiologie. Ele sînt consecința diseminării hematogene a infecției, pătrunse printr-o anumită poartă de intrare, ca urmare a tipului și particularităților de virulență a agentului patogen, a raporturilor topografice ale focarului infecțios cu sistemul circulator și a rezistenței specifice a organismului-gazdă.

Etiologia acestor infecții este foarte variată, pe primul loc în zonele temperate situîndu-se bacteriile piogene, cele enterale aerobe și anaerobe, cele oportuniste, mai rar leptospirele, bacilul tuberculos, toxoplasmele, brucelele și foarte rar malarie, fungii, virusurile.

Diagnosticul de infecție sistemică este sugerat *clinic* de un sindrom infecțios general acut sau subacut, de obicei sever, uneori însoțit de frisoane și deseori de hepatosplenomegalie. La acestea se asociază de obicei manifestări nespecifice din partea mai multor aparate sau sisteme (respiratorii, gastrointestinale, hepatice, renale, meningocerebrale, cutanate, ganglionare, articulare etc.), grupate uneori în sindroame sugestive sau caracteristice pentru o anumită etiologie.

Aspectul clinic de infecție sistemică poate fi simulat însă și de unele supurații profunde, mai greu decelabile, precum și de variate boli neinfecțioase, mai puține ca număr absolut decît cele infecțioase. Ele pot realiza, mai ales în perioada inițială, aspectul de boli febrile nediferențiate prelungite. În diagnosticul diferențial intră astfel în discuție limfoamele și hemopatiile maligne, neoplasmele febrile, bolile de țesut conjunctiv, unele imunopatii, vasculite, granulomatoze, boli periodice, boli cu etiopatogenie obscură,

precum și — câteodată — falsele febre prelungite. Examenul clinic complet, repetat deseori pe parcurs, este de cea mai mare importanță pentru diagnostic.

Anamneza și ancheta epidemiologică sînt adesea foarte utile în orientarea diagnosticului etiologic, mai ales în unele zoonoze, boli tropicale, infecții nozocomiale (postoperatorii etc.) și unele septicemii (mai ales cele *post-abortum*).

În toate bolile cu caractere ce sugerează o infecție sistemică trebuie urgent presupusă de la început etiologia bacteriană care poate fi relativ ușor demonstrată și care are o foarte eficientă replică terapeutică. Investigațiile în vederea stabilirii altor etiologii infecțioase sau neinfecțioase, foarte prețioase și ele, nu dispensează însă niciodată de efectuarea, pe primul plan a investigațiilor bacteriologice.

Metodele nespecifice de laborator (investigațiile hematologice, biochimice, imunologice neinfecțioase, histologice) și investigațiile paraclinice (radiologice, endoscopice, scintigrafice, laparotomia exploratorie ș.a.) sînt extrem de utile în eliminarea etiologiilor neinfecțioase și în depistarea supurațiilor profunde, dar în măsură limitată pentru depistarea infecțiilor sistemice.

Metodele specifice de laborator (bacteriologice, virusologice, micologice, serologice etc.) constituie principala metodă de diagnostic a infecțiilor sistemice. În orice caz suspect de o asemenea infecție trebuie făcute de urgență, cu precădere, investigațiile destinate să depisteze infecțiile susceptibile de o terapie etiologică (infecții bacteriene, fungice, cu protozoare) și pe cele cu semnificație epidemiologică importantă (unele boli tropicale și zoonoze). Evidențierea agenților infecțioși în sin-

ge și țesuturi diverse are valoare maximă în infecțiile specifice, dar trebuie interpretată cu discernămint în cele nespecifice. Reacțiile serologice au de cele mai multe ori un rol auxiliar, avînd valoare doar în întregul context epidemiologic, clinic și de laborator.

Tratamentul infecțiilor sistemice bacteriene, fungice, parazitare beneficiază de metode etiologice care trebuie aplicate urgent. Terapia trebuie cît mai bine adaptată la sensibilitatea agenților respectivi și controlată din punctul de vedere al eficienței asupra bolii, al eventualei stări de purtător convalescent și dintr-acela al posibilei nocivități.

Tratamentul nespecific (aportul nutritiv și hidric suficient, repausul, menținerea sau restabilirea diverselor echilibre fiziologice perturbate, prevenirea și terapia complicațiilor, asanarea colecțiilor purulente, micile îngrijiri ș.a.) ocupă un rol foarte important. Uneori doar ele permit menținerea bolnavului în viață (terapia intensivă a insuficienței respiratorii, circulatorii, renale etc.), iar alteori constituie singura terapie posibilă (infecțiile virale).

15.1. SEPTICEMIILE

Septicemiile sînt infecții bacteriene (rareori fungice) foarte grave, cu evoluție aciclică, progresivă, caracterizate prin următoarea suită de procese patologice: poartă de intrare, focar septic primar, bacteriemie și metastaze septice (fig. 15.1.).

Poarta de intrare a bacteriilor este foarte variată: cutanată (plăgi, supurații superficiale, furuncule), mucoasa uterină (avortul septic), urinară (infecții urinare), respiratorie superioară

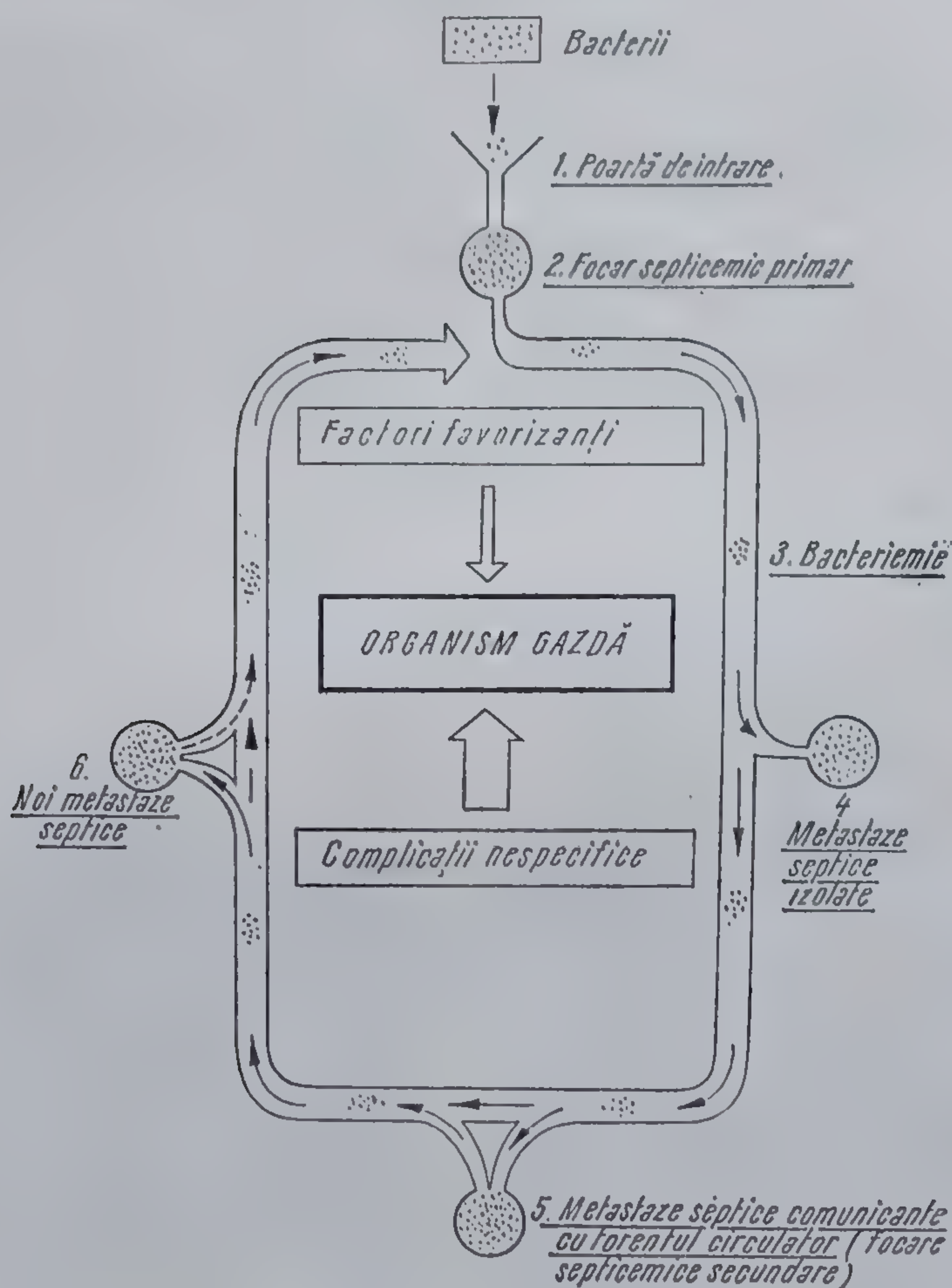


Fig. 15.1. — Patogenia septicemiilor.

Factori favorizanți: dependenți de organismul gazdă (deprimare a apărării antiinfecțioase locale și sistemice) și/sau de bacterie (virulență, rezistență la antibiotice).

Bacterii: aerobe/anaerobe, exogene/endogene, patogene/oportuniste, de un singur tip/asociate.

1. **Poartă de intrare:** tegumentară, mucoasă (genitală, urinară, respiratorie, digestivă), vasculară (cateter, perfuzii cu lichide contaminate), dentară etc. 2. **Focar septicemic primar:** comunică cu torentul circulator (venos, arterial, limfatic, portal) și este situat în apropierea porții de intrare sau la distanță, în țesuturile mai profunde, tegumente, uter, vene, peridentar, în sfera genitală, urinară, biliară etc. 3. **Bacteriemia** este intermitentă sau continuă. Bacteriile sunt vehiculate: liber, în mici cheaguri, alipite de hematii, în leucocite.

4. **Metastaze septice izolate:** nu comunică cu torentul circulator și sunt situate în țesuturi moi, oase, articulații, meninge, pleură etc.

5. **Metastaze septice comunicante cu torentul circulator:** sunt situate în endocard, vene, splină, plămân, rinichi etc. și joacă rol de focare septicemice secundare care întreține septicemia. 6. **Noi metastaze septice:** sunt situate oriunde. **Complicații nespecifice:** șoc septic, insuficiență renală, hepatică, respiratorie, cardiacă, cerebrală (comă), hemoliză, anemie, hemoragii, coagulare intravasculară diseminată sau parțială, necroze ganglionare, perforații, manifestări imunologice (în septicemiile prelungite) etc.

(faringito, angino) sau inferioară (pneumonii), digestivă (colonul, colicistul), dentară (infecții dentare) sau direct vasculară (cateterisme venoase prelungite, șunturi arteriovenoase pentru hemodializă, intervenții chirurgicale pe cord și vase, tromboflebite septicice, perfuzii de soluții intens contaminate).

Focarul primar de multiplicare a bacteriilor este situat chiar la poarta de intrare sau în vecinătatea acesteia. Aici sunt realizate condiții de multiplicare a bacteriilor. Foarte importanți pentru declanșarea septicemiei sunt următorii factori: deficite locale (și generale) de rezistență, mai ales de tip nespecific (în special de fagocitoză) și mai puțin de tip imunitar specific, comunicarea relativ largă cu sistemul circulator limfatic sau sanguin și, cu rol mai mic, virulența mare a bacteriilor. Aceste condiții permit o revărsare de bacterii în torentul circulator. Foarte importantă este și prezența unui corp străin intravascular, intracardiac (cateter, proteză), subarahnoidian (canulă cu supapă), intrauterin (resturi ovulare, cheaguri), în părțile moi.

Bacteriemia, de obicei intermitentă, mai rar continuă, este formată dintr-un număr de bacterii direct proporțional cu gravitatea bolii, în orice caz suficient de mare pentru a depăși acțiunea bactericidă normală a singelui dependentă de fagocitoză, anticorpi, complement, properdină, lizozim. În general, numărul de bacterii viabile decelabile este de câteva zeci sau sute/ml sînge. Bacteriile sînt vehiculate libere în plasmă, adsorbite la suprafața hematiilor, fagocitate — dar neucise — în leucocite, sau înglobate în microcheaguri fibrinoase.

Metastazele septicice, elementele cele mai caracteristice ale septicemiilor,

sînt determinate de însămînțarea hematogenă a diferitelor țesuturi sau organe în condiții care depășesc reactivitatea locală și permit constituirea de focare septicice variate. Unele dintre acestea devin focare septicice secundare, întreținînd septicemia printr-un mecanism de tip cerc vicios, chiar dacă focarul primar a fost rezolvat, între timp, spontan sau terapeutic (de exemplu, septicemiile de origine uterină pot continua și după rezolvarea focarului endometric).

Boala evoluează astfel progresiv, aciclic, diferit de infecțiile ciclice în care imunitatea și rezistența nespecifică izbutesc deseori să lichideze spontan infecția.

Din punct de vedere patogenetic și clinic se pot distinge în cursul septicemiilor *două faze distincte*.

Într-o primă fază, de durată foarte variabilă, în general scurtă, numărul bacteriilor (și al mutantelor lor rezistente la antibiotice) este încă redus și ele se află în plină multiplicare, cu maximum de susceptibilitate la antibiotice. Cantitatea de toxine, dezechilibrele funcționale, leziunile organice sînt și ele reduse, organismul-gazdă avînd o capacitate de reacție favorabilă încă apreciabilă. Terapia etiologică corectă, bactericidă și chiar bacteriostatică, împreună cu asanarea focarelor principale are acum șanse maxime să reducă numărul bacteriilor suficient de mult încît mijloacele de apărare ale organismului să lichideze pe cele restante, obținîndu-se vindecarea relativ repede.

În faza a doua a bolii netratate, numărul bacteriilor (și deci și al mutantelor lor rezistente) crește foarte mult, o mare parte din ele fiind conținute în focare supurate, necrotice, neîrîgate,

de mărime variată. Bacteriile se află în mare parte în stare „dormind”, deci mult mai puțin susceptibile la antibiotice, și la adăpost de fagocite și de antibiotice care difuzează foarte puțin în aceste focare. Dezechilibrele funcționale și diferitele leziuni organice sînt mult mai mari, capacitatea de rezistență la infecții este considerabil scăzută. Vindecarea este mult mai greu de obținut și numai prin metode foarte agresive: antibiotico-terapie bactericidă, asanare chirurgicală a multiplelor focare supurative, terapie intensivă complexă de reechilibrare.

Etiologia septicemiilor este foarte variată, practic orice bacterie sau fung patogen, oportunist sau pur saprofit putînd determina boala, invers proporțional cu capacitatea reactivă a organismului-gazdă. Astfel, la persoanele sănătoase anterior, agenții cei mai frecvent întîlniți sînt bacteriile patogene sau oportuniste, aerobe și anaerobe, aflate normal sau patologic pe tegumente și mucoase: stafilococi, streptococi, pneumococi, meningococi, hemofili, colibacili, klebsiele, protei, piocianici, clostridii, bacteroizi, fuziformi etc. La persoanele imuno-deprimare prin vîrstă, boli severe de fond, tratamente imunodepresive și la cele aflate sub tratament cu antibiotice, septicemiile pot fi produse și de bacterii strict saprofite în condiții normale (difteroizi, genul *Bacillus*, *Serratia*, *Vibrio fetus* ș.a.). Se remarcă în general o creștere progresivă a incidenței bacililor gramnegativi aerobi și anaerobi, precum și a oportuniștilor și saprofitilor.

Terminologia folosită nu este unitară. În general se folosește termenul de *septicemie* pentru infecțiile metastazante produse de bacterii nespecifice. Uneori însă termenul este aplicat și

în cazul unor infecții cu aceleași caractere patogene produse de bacterii specifice: bacilul cărbunos, tific sau alte salmonelle, pestos, tularemie, tuberculos, gonococ ș.a. Rareori termenul este aplicat și pentru unele viroze care produc metastaze vizibile multiple (de exemplu, herpesul diseminat al nou-născutului). Termenul nu este folosit pentru alte boli specifice care au totuși o diseminare hematogenă multiplă ca bruceloza, leptospirozele, rickettsiozele, unele parazitoze (amibiaza, malaria, filariaza, cisticercioza ș.a.), infecțiile virale cu viremie, micozele sistemice ș.a.

Termenul de *bacteriemie* definește trecerea tranzitorie a unor bacterii în sînge, în cantitate mică și fără a determina metastaze, așa cum se produce frecvent în mod normal (în cursul masticăției, digestiei), în cursul unor infecții localizate (dentare, pneumonii etc.) sau al unor manopere medico-chirurgicale (sondaje sau endoscopii urinare sau digestive, examene sau intervenții ginecologice sau chirurgicale).

Diagnosticul clinic de septicemie este sugerat de aspectul clinic al bolnavului și de prezența factorilor favorizanți depistabili deseori doar printr-o anamneză țintită.

Sindromul septicemic este constituit dintr-o poartă de intrare sau/și focar primar deseori rapid decelabil, manifestări infecțioase generale accentuate (febră oscilantă, neregulată, frisoane, stare „toxemică” cu alterarea stării generale și a senzoriului producînd apatie, somnolență), suferințe organice multiple (splenomegalie, dezechilibru nutrițional, deshidratare, insuficiență renală organică sau funcțională, acidoză etc.), erupții cutanate (embolii în cocardă cu centrul necrotic, înconjurat de o zonă hemoragică

și alta congestivă, peteșii cu contrul alb situate pe tegumente sau conjunctive, erupții necrotice sau necaracteristice) și metastaze septice (pulmonare, pleurale, cutanate, osteoarticulare, renale/perirenale, meningiene, endocardice etc.).

Evoluția poate fi uneori foarte rapidă (cu șoc, alterarea foarte rapidă a stării generale), mai frecvent acută (progresiv și neregulat agravantă), uneori subacută, cronică sau cu remisiuni și recidive (endocarditele primare, unele septicemii *post-abortionum*, cele incomplet tratate). Septicemiile *post-abortionum* pot evolua variat (fig. 15.5.), deseori în 2 timpi, cu o perioadă intermediară de acalmie însoțită de stingerea focarului primar, fapt care induce deseori medicul în eroare.

Complicațiile posibile sînt foarte variate: șoc toxico-septic, insuficiență renală acută, insuficiență cardiacă, icter cu patogenie mixtă (mai ales la sugari), tromboflebite septice (produse mai ales de anaerobi și în septicemiile *post-abortionum*), coagulare intravasculară diseminată (diateză hemoragică, lezarea suprarenalelor, ficatului, plămîinului, miocardului, șoc, teste de coagulopatie de consum).

Diagnosticul etiologic poate fi în unele cazuri stabilit prezumtiv de la început pe anumite criterii care țin de vîrstă, incidență relativă a diverselor etiologii, stare anterioară a organismului-gazdă și alți factori favorizanți, poartă de intrare și anumite constelații de manifestări clinice (tabelul 15.I.). Aceste elemente sînt de cea mai mare importanță practică în orientarea inițială a terapiei etiologice, înainte de obținerea rezultatelor bacteriologice. Etiologia anaerobă este sugerată de relația focarului cu mucoasele (digestivă, uterovaginală), prezența de sînge negricios, țesuturi

necrotice, gaze în țesuturi, miros putrid al secrețiilor, icter, tromboflebite septice, tratamente anterioare recente cu aminoglicozide.

Metodele nespecifice de laborator ajută în măsură limitată diagnosticul de septicemie. Numărul leucocitelor periferice este în 50—60% dintre cazuri mai mare de 10 000/mm³, dar la celelalte el este normal sau chiar scăzut. Asocierea leucocitozei peste 10 000/mm³ cu prezența de vacuole intraleucocitare, trombocitopenie relativă (mai mică de 150 000/mm³) sau absolută și scăderea fosforului organic seric sub 2 mg/100 ml pledează puternic pentru septicemie, mai ales cu bacili gram-negativi enterali. Testul NBT (*nitro blue test*) și cel cu etanol sînt foarte nespecifice. Creșterea VSH, prezența anemiei, a retenției azotate pledează și ele nespecific pentru septicemie, în contextul clinic.

Examenenele paraclinice (radiologice, scintigrafice etc.) și de specialitate (genital, ORL, urologic, neurologic etc.) sînt foarte importante în depistarea focarului primar și a metastazelor. Scintigrafia cu galiu permite deseori evidențierea focarelor supurate profund situate.

Etiologia poate fi precizată doar prin izolarea bacteriei etiologice din sînge și din metastaze, investigații care trebuie făcute întotdeauna urgent și corect, de ele depinzînd alegerea corectă a antibioticelor optime (fig. 15.2.).

Hemocultura este principala metodă de diagnostic etiologic. La orice suspiciune de septicemie trebuie prelevate 3—5 hemoculturi, în condiții aerobe și anaerobe, preferabil înainte de aplicarea oricărui antibiotic, sau măcar la 12—24 de ore de la ultima administrare. Neutralizarea *in vitro* a antibio-

Tabelul 15.1.

Elemente clinice de diagnostic etiologic prezumtiv al septicemiilor

Bacteria	Inciden- ța (↗ în creștere)	Factori favorizanți			Aspect clinic				
		Vîrstă	Boli/stări fiziologice de fond	Tratamente anterioare	Poartă de intra- re, focar primar	Soc	Metastaze, complicații	Icter	Evoluție
<i>Staphylococcus aureus</i>	+++	Toate	Stare <i>post-abor- tum/partum</i>	Antibiotice cu spectru larg, inter- venții pe cord, oase	Cutanată (furuncu- loză, stafi- lococie ma- lignă a feței, plăgi)	Rar	Plămîn (pneu- mopatie buloa- să), pleură, oase, articu- lații, părți moi, endocard, peri- card, meninge	Rareori	Acută, ful- minantă, subacută
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	+ ↗	Sugari, bătrîni	Imunodepri- mare (cancer, hemopatii etc.), proteze implan- tate	Imunosu- presive, in- tervenție pe cord, cate- tere i.v.	Cutanată, faringiană, venoasă (cateter)	Rar	Idem	Rar	Acută. subacută
<i>Streptococcus</i> sp. (grupa A, B etc.)	+ ↗	Toate	Nou-născuți, stare <i>post-a- bortum/partum</i>		Faringiană, uterină, otică, sinu- zală, cu- tanată	Uneori	Părți moi, ane- mie hemolitică	Uneori	Acută, fulminantă
<i>Streptococcus faecalis</i>	+	Bătrîni	Infecții urinare, valvulopatii		Urinară, ge- nitală, bi- liară	Rar	Endocard, piele (embolii asep- tice)	Nu	Acută, subacută
<i>Streptococcus viridans</i>	+	Adulți	Valvulopatii		Dentară, fa- ringiană	Nu	Endocard, piele (embolii asep- tice)	Rareori	Subacută (cu remi- siuni)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	±	Toate	Infecții respi- ratorii		Plămîn, faringe	Rar	Meninge, endo- card, perito- neu, oase, arti- culații	Rareori	Acută (subacută)
<i>Neisseria meningitidis</i>	+	Copii, adulți			Nazofarin- giană	Frec- vent	Meninge, piele	Uneori	Acută, fulminantă, subacută

<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	±	Adulți (femei)			Genitală	Nu	Piele, articulații, pericard, endocard	Uneori	Acută, subacută
<i>Listeria monocytogenes</i>	±	Nou-născuți, sugari		Imunosupresive	Digestivă, respiratorie	Nu	Granulomatoză septică, meningi	Nu	Acută, subacută
Bacterii enterale (<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Proteus</i>)	+	Nou-născuți, bătrâni	Imunodeprimare, stare post-abortum/partum, catetere i.v.	Antibiotice cu spectru larg, imunodepresive, intervenții pe cord, căi urinare	Urinară, uterină, digestivă (chirurgie), venoasă (catetere, soluții perfuzabile contaminate)	Frecvent	Plămân, meninge, creier, părți moi, oase	Relativ frecvent	Acută, subacută
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	±	Nou-născuți, bătrâni	Imunodeprimare	Antibiotice cu spectru larg, imunodepresive, intervenții pe cord, catetere i.v.	Cutanată (arsuri), urogenitală, digestivă (chirurgie)	Uneori	Piele (pustule, bulă, necroze), plămân, meninge	Uneori	Acută, subacută
<i>Salmonella typhimurium</i> (și alte <i>Salmonella</i>)	±	Adulți, copii			Digestivă	Nu		Frecvent	Acută
<i>Haemophilus influenzae</i>	±	Nou-născuți, copii mici (adulți)	Imunodeprimare		Laringiană, pulmonară	Nu	Meninge, epiglottă, endocard, articulații	Nu	Acută, fulminantă, subacută
<i>Clostridium perfringens</i>	+	Adulți	Stare post-abortum/partum	Intervenții pe uter, colon	Uterină, cutanată (plăgi grave), colon (chirurgie)	Frecvent	Anemie hemolitică, gaze în țesuturi (macroscopic, radiologic), rare metastaze	Frecvent	Acută, fulminantă, subacută

Tabelul 15.1. (continuare)

Bacteria	Inciden- ta (✓ în creștere)	Factori favorizanți				Aspect clinic			
		Vîrstă	Bolile/stări fiziologice de fond	Tratamente anterioare	Poartă de intra- re, focar primar	Șoc	Metastaze, complicații	Icter	Evoluție
<i>Bacteroides</i> sp. <i>Fusobacterium</i> sp.	++ ✓	Toate	Stare <i>post-abortum/partum</i> , imunodeprimare (neoplasme etc.)	Imunode- presive, in- tervenții pe colon, uter	Uterină, colon (chirurgie)	Une- ori	Plămîn, ficat, oase, părți moi (puroi fetid), tromboflebite	Rareori	Acută, subacută, cronică
Saprofiti (difteroidi etc.)	+ ✓	Nou-născuți, bătrîni	Imunodepri- mare (cancer, hemopatii etc.), proteze implan- tate	Antibiotice cu spectru larg, inter- venții pe cord	Venoasă, digestivă, respiratorio	Une- ori	Plămîn, me- ninge, endocard	Rareori	Acută, fulminantă, subacută
Fungi (<i>Candida</i> <i>albicans</i>)	+ ✓	Toate	Imunodepri- mare, inter- venții pe cord, catetere i.v.	Antibiotice cu spectru larg	Venoasă (catetere), cardiacă (operații), digestivă, pulmonară	Nu	Plămîn, creier, meninge	Nu	Subacută, cronică
Mixtă (2-3 ae- robi, aerobi + anaerobi)	+ ✓	Toate	Imunodepri- mare, stare <i>post-abortum/partum</i> , toxicomanie, leucemii	Antibiotice cu spectru larg, imu- nodepresive, intervenții chirurgicale	Uterină, digestivă (chirurgie), venoasă (catetere)	Frec- vent	Plămîn, piele, tromboflebite	Uneori	Acută

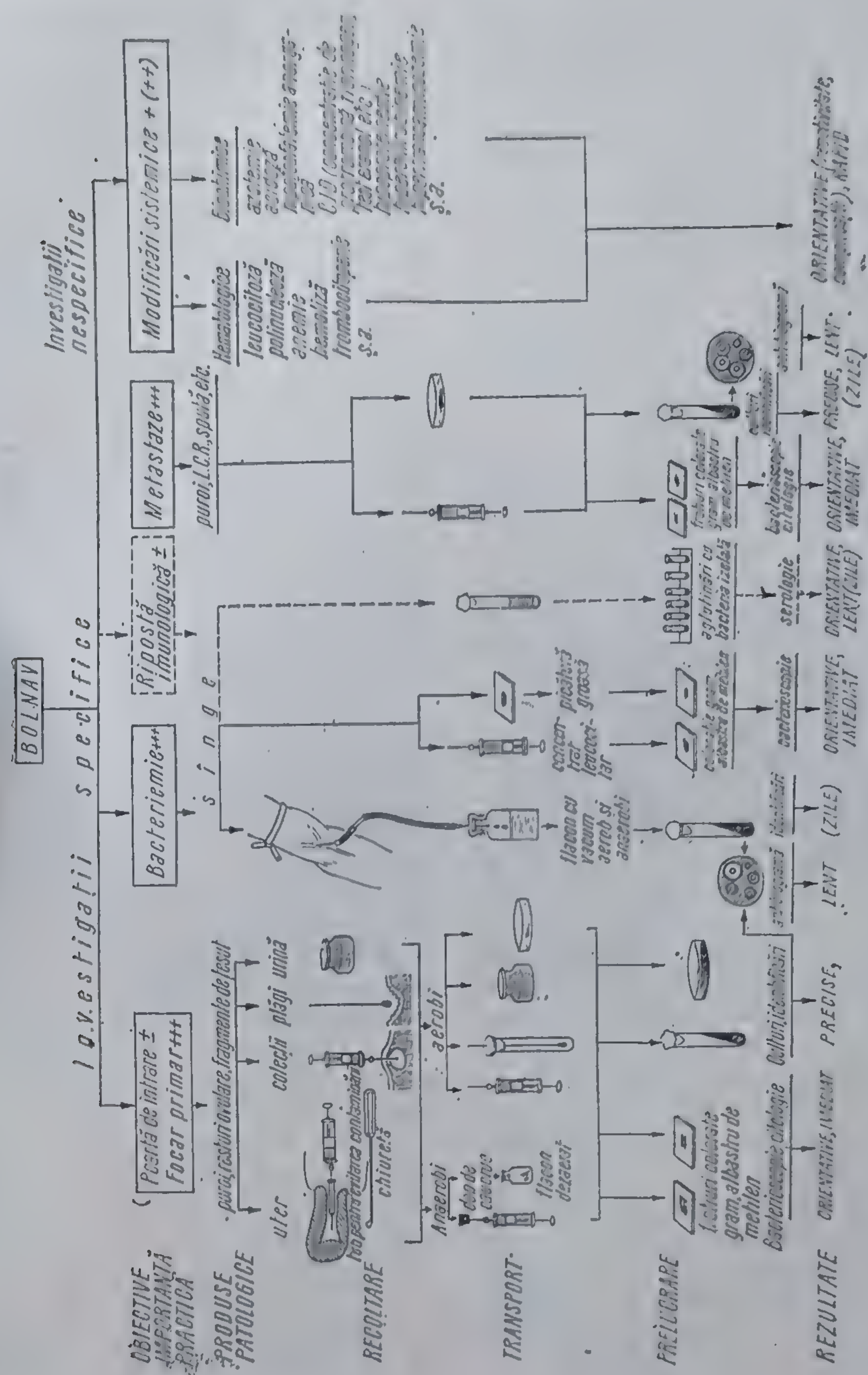


Fig. 15.2. — Diagnosticul de laborator al septicemiei

Importanța practică: ± extrem de mică; + mică; ++ mare; +++ foarte mare.

ticelor (în flaconul de hemocultură) este dificilă, posibilă doar pentru unele antibiotice și expune la contaminări exogene ale mediului.

Momentul optim al recoltării este cu cca o oră înainte de febra maximă/frison, deoarece bacteriemia este de cele mai multe ori intermitentă.

În cazurile foarte severe se recoltează imediat câteva hemoculturi la cca 1/2—1 oră interval. În endocardite, febră tifoidă, bruceloză, bacteriemia este continuă, hemoculturile putându-se recolta oricând.

Locul prelevării este oricare venă, dacă este posibil una situată proximal de focarul infecțios. Arteriocultura este recomandabilă doar în endarterite, iar medulocultura doar în febra tifoidă și în micozele sistemice. În operațiile pe cord se prelevează sînge din aortă.

Pielea unde se va face puncția venoasă trebuie bine dezinfectată cu tinctură de iod. Evitarea contaminărilor exogene se face și prin evitarea curenților de aer, vorbitului, tușitului, strănutului în timpul prelevării.

Dispozitivul de prelevare va fi în circuit închis, printr-un ac adaptat prin intermediul unui tub direct la flaconul de hemocultură, întregul set fiind sterilizat asamblat anterior. Sîngele este recoltat prin gravitație sau — mai bine — în flacoanele speciale cu vacuum care pot fi pregătite în orice laborator de bacteriologie clinică. Recoltarea sîngelui cu seringă și transvazarea sa ulterioară în flaconul cu mediu nu sînt recomandabile decît doar pentru culturile anaerobe pe mediu solid Veillon (depășit actualmente), situație în care acul seringii trebuie introdus sub suprafața mediului pentru evitarea contactului cu aerul.

Mediul de hemocultură trebuie să fie în cantitate de 100 ml și să aibă foarte bune proprietăți nutritive (de exemplu bulionul cu adaos de digerat triptic de soia, extras de creier și cord etc.). Este de dorit ca el să conțină o substanță inhibitoare a acțiunii bactericide normale a sîngelui (polianetol sulfonat de sodiu 0,02%, amilosulfat de sodiu) și să aibă o atmosferă cu CO₂ 10% care favorizează multiplicarea multor bacterii pretențioase. Nu se recomandă folosirea mediilor selective (de ex., bulionul cu bilă).

În toate cazurile și mai ales în septicemiile *post-abortum* se va recolta concomitent sîngele și pe medii anaerobe. Un mediu anaerob bun și accesibil este bulionul VF (viande-foie), preredus sub vacuum sau cu adaos de substanțe reducătoare ca tioglicolatul de sodiu. Calitatea sa crește prin adaos de amilosulfat de sodiu și de albastru de metilen, acesta din urmă ca indicator al lipsei de oxigen.

Inocularea sîngelui pe geloză topită și adusă la 52°C, și ulterior solidificată, permite aprecierea cantitativă a bacteriemiei.

Mediile hipertone cu sucroză 10—15% sînt indicate mai ales în endocardite, ele permițînd uneori și evidențierea formelor cu defecte de perete celular (forme L, sferoplaști etc.).

În suspiciunile de septicemie fungică (septicemiile de cateter, cele survenite la persoane puternic imuno-deprimare, la operații pe cord etc.), se vor face și două hemoculturi pe mediul Sabouraud lichid, deși unii fungi cresc și pe mediile uzuale.

Cantitatea de sînge prelevată este de cca 10 ml pentru mediile lichide și 1 ml pentru 10 ml geloză topită, astfel încît să se realizeze o diluție a sîngelui

de cca 1/10, fapt care favorizează izolarea bacteriilor prin inhibarea acțiunii antibacteriene normale a singelui, sau a celei produse de antibiotice administrate intempestiv anterior.

Pozitivările hemoculturilor se produc de cele mai multe ori în primele 5 zile. O primă subcultură trebuie făcută însă (cel puțin pentru câteva dintre hemoculturi) și în primele 24 de ore de la recoltare. Hemoculturile negative trebuie urmărite în continuare 10—14 zile (20—30 de zile în suspiciunile de bruceloză sau micoze sistemice), pozitivarea putându-se produce doar tardiv în cazul anaerobilor, brucelilor, bacteriilor care produc endocardite și endarterite, fungilor și în cazul celor recoltate sub tratament antibiotic. Hemoculturile pozitive trebuie anunțate imediat ce au fost confirmate microscopic, antibiograma și identificarea fiind comunicate în următoarele două etape.

Interpretarea rezultatelor este uneori ușoară — o singură hemocultură fiind suficientă pentru diagnostic — atunci când se izolează bacterii specifice (*Salmonella*, *Brucella*, *Bacillus anthracis*, *Neisseria*, *Haemophilus*, streptococ grupa A, pneumococ). Trebuie însă multă prudență în cazurile în care se izolează stafilococi, mai ales albi, bacili enterali aerobi, floră mixtă și mai ales saprofiți (difteroizi etc.), aceștia putând fi doar expresia unei contaminări exogene a mediului (de pe pielea bolnavului, din aer etc.). Felul bacteriei izolate, coroborat cu aspectul clinic al bolii ajută interpretarea. Astfel, izolarea de *Staphylococcus aureus* coagulazopozitiv (formează colonii punctiforme albe, agățate într-un vâl de fibrină, către fundul recipientului), la un bolnav cu metastaze pulmonare de

tip bronhopneumonie buloasă este un argument puternic pentru corelația etiopatogenică respectivă. Aceeași corelație poate fi stabilită în cazul izolării unui streptococ *viridans* la un bolnav cu semne valvulare sau de endarterită, a unor anaerobi sau *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella* la o bolnavă cu avort septic, a unui piocianic la un ars etc. Testele de patogenitate de laborator a unor bacterii (hemoliză, coagulază etc.) au doar un rol orientativ, deoarece agenți cu aceste proprietăți se pot găsi și pe piele, iar agenții „nepatogeni” sau chiar saprofiți pot produce septicemii. Criteriul cel mai bun de stabilire a unei corelații între o anumită bacterie și boală este izolarea aceleiași bacterii, indiferent de patogenitatea sa, din mai multe hemoculturi, inclusiv pe geloză topită, sau/și din unele metastaze septice sau din focarul primar. Cercetarea aglutininelor față de bacteria din hemocultură poate ajuta uneori diferențierea sa de o bacterie de contaminare exogenă.

Găsirea aceleiași bacterii dintr-o singură hemocultură și în faringele, pe pielea, în vaginul sau tubul digestiv normal constituie mai curând un element de dubiu mare asupra rolului ei patogen. Trebuie avut în vedere, în septicemiile care sînt deseori cu floră mixtă (cu poartă de intrare uterină, la operații pe cord) că izolarea unei bacterii nu exclude posibilitatea existenței asociate și a altora (mai ales anaerobe) sau a fungilor. Hemoculturile negative, mai ales la bolnavii aflați sub antibioticoterapie, nu exclud diagnosticul de septicemie.

Examinarea microscopică a picăturii groase sau a concentratului leucocitar din singele recoltat steril pe un

anticoagulant (preparat prin centrifugarea supernatantului obținut după o sedimentare spontană de 2—3 ore), colorate Gram și cu albastru de metilen, poate permite evidențierea foarte rapidă a bacteriilor din singe, în cazurile cu bacteriemiie mare. Astfel, în septicemiile stafilococice fulminante pot exista câteva sute de mii de bacterii/ml singe, vizibile pe frotiurile leucocitare.

Culturile și frotiurile făcute din metastazele septice (pleurezii, pericardite, meningite, metastaze cutanate, musculare etc.) și *din focarul primar* (furuncule, uter, urină, extremitatea proximală de cateter venos scos etc.) sunt o altă metodă importantă de precizare a etiologiei. Recoltarea puroiului trebuie făcută cu toate precauțiile pentru evitarea contaminării sale exogene. Astfel, recoltările din uter se fac numai evidențiind colul cu speculul, dezinfectând cu iod colul și introducând un tampon subțire sau, mai bine, acul lung al unei seringi printr-un tub steril de sticlă plasat în col. Tamponul va fi inoculat imediat pe medii anaerobe sau acul montat la seringă (fără aer în ea) va fi înfipt imediat într-un dop de cauciuc, pentru a evita contactul produsului cu oxigenul din aer la care bacteriile strict anaerobe sunt extrem de sensibile. Izolarea anaerobilor se face mai bine din fragmente de țesut (resturi ovulare, țesut muscular etc.), trimise rapid la laborator, preferabil în flacoane închise ermetic cu atmosferă pură de CO₂ sau hidrogen.

În cazul altor focare primare deschise (plăgi infectate) sau cu floră normală polimorfă (colon, supurații

faringiene, spută), este deseori foarte dificil — dacă nu imposibil — a stabili care dintre multiplele bacterii văzute microscopic sau cultivate au rol etiologic în septicemia respectivă.

Antibiograma bacteriilor semnificative izolate trebuie făcută urgent, chiar înainte de identificarea lor precisă. În afara metodei difuzimetrice uzuale, preferabil standardizată, cu rol doar orientativ, se va determina întotdeauna și CMI și CMB la principalele antibiotice bactericide (betalactaminele și aminoglicozidele), singura metodă care permite o antibioticoterapie științifică. Antibiograma bacteriilor anaerobe nu este standardizată, pretează la erori importante și dă rezultate destul de tardiv.

Terapia septicemiilor are obiective imediate și mijloace foarte variate, necesită o foarte bună colaborare a clinicienilor de diferite specialități medicale și chirurgicale cu bacteriologul clinic și se face optim în servicii specializate, corespunzător dotate. Succesiunea diferitelor măsuri este adaptată cazului în speță.

Terapia antibacteriană contribuie în cea mai mare măsură la vindecare, dar numai în unele cazuri este singură suficientă. Antibioticoterapia va fi urgentă, țintită, parenterală, bactericidă, controlată ca eficiență și nocivitate. Ea trebuie întotdeauna individualizată, neputând fi vorba de scheme decât cu caracter general orientativ.

Alegerea antibioticelor se face la început după criterii prezumtive clinice, sau deduse din evidențierea unei bacterii semnificative în focarul primar, metastaze sau în picătura groasă din singele periferic, cunoscând sensibi-

litatea generală a diferitelor bacterii (tabelul 15.II.).

Alegerea inițială va fi, la nevoie (mai ales în caz de lipsă de răspuns clinic în 4—5 zile), corectată ulterior după indicațiile antibiogrammei, CMI, CMB, în special în cazul stafilococilor și bacililor enterali gramnegativi aerobi care au o sensibilitate foarte variată, imprevizibilă. În cazul prezumției sau evidențierii unor bacterii anaerobe, se vor folosi antibioticele cunoscute a fi active în general pe ele, antibiograma fiind mult mai puțin utilă. În alegerea antibioticelor se va ține seamă și de eventuala alergie a bolnavului la unele dintre ele, în aceste cazuri recurgându-se la cele de rezervă sau încercând — eventual — o desensibilizare cu toate precauțiile. Se optează întotdeauna pentru antibiotice bactericide, cele bacteriostatice (tetraciline, eritromicină, cloramfenicol) fiind indicate doar în cazuri speciale. Se va prefera monoterapia în septicemiile monoetiologice. Asociațiile (în general betalactamine + aminoglicozide) vor fi folosite doar în cazurile cu etiologie necunoscută, cu bacterii slab sensibile (*Staphylococcus*, *Pseudomonas* etc.) și în septicemiile cu etiologie mixtă (mai ales cele de origine uterină). Se va ține seama și de posibilele efecte antagonice (de exemplu asocierea penicilinelor cu cloramfenicol sau lincozanide).

Calea de administrare principală este parenterală, preferabil intravenoasă, pentru a obține rapid concentrații bactericide în ser și — pe cât posibil — în diferitele focare septice. Se începe de obicei cu o injectare i.v. în 2—3 minute (produce concentrațiile cele mai mari), se continuă apoi câteva zile cu perfuzii i.v. de 2—4 ore (realizează tot concentrații importante, dar puțin mai mici), sau continue (se produc

concentrații și mai reduse) (fig. 15.3.). Se poate apoi continua cu injecții i.m., eventual alternativ cu calea i.v., pentru cantitățile foarte mari de penicilină G. Asocierea de probenecid 2 g/24 ore la adult și 10 mg/kilocorp/24 ore la copii, în cazul folosirii betalactaminelor, permite obținerea unor concentrații superioare și mai prelungite, prin scăderea eliminării lor tubulare. Injectarea i.m. produce concentrații serice mai mici, deseori inegale, necontrolabile și inactive în cazul producerii de noduli sau necroze musculare aseptice. Pentru bacteriile slab sensibile (de exemplu *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia*, *Providencia* ș.a.) doar injectarea i.v. (gentamicină, tobramicină etc.) poate realiza concentrații bactericide. După ameliorarea clinică se poate folosi pentru antibioticele rezorabile digestiv și administrarea perorală, la început alternativ cu cea parenterală, având grijă a da prizele — mai ales de penicilină V — pe stomacul gol (cel puțin 3—4 ore după, și o oră înainte de ingestia de alimente) și eventual asociind *Reglan*, pentru o trecere a lor cât mai rapidă în intestin.

Toleranța locală și resorbția penicilinelor administrate intramuscular poate fi ameliorată prin injectarea prealabilă, într-o masă musculară aleasă prin rotație zilnică, a unei fiole de hialuronidază (*Hyason*), urmată de injectarea antibioticelor prin același ac.

Antibioticele administrate parenteral nu vor fi amestecate în aceeași seringă, sau soluție perfuzabilă, între ele sau cu alte medicamente. Soluția-vehicul pentru perfuzii va fi corect aleasă pentru fiecare antibiotic. Astfel, pentru peniciline, și mai ales pentru ampicilină și meticilină, se vor folosi soluții izotonice saline cu pH adus aproape de 7 (de obicei ele sînt acide,

Scheme orientative de antibioticoterapie sistemică a principalelor

Nr. crt.	Agent etiologic	Antibiotice	Doză/24 ore	
			Adulți (U.I.-mg)	Copii (U.I.-mg/kilocorp)
1.	<i>Staphylococcus aureus</i> sensibil la penicilină G (CMI \leq 0,1 U.I./ml)	Penicilină G preferabil asociată cu	cca 20 mega U.I.	400 000— 500 000 U.I., cca 30 000 U la nou-născuți, sugari
		Penicilină V sau	cca 2—3 mega U.I.	50 000 U.I.
		Probenecid	2 g	10 mg
2.	<i>Staphylococcus aureus</i> rezistent la penicilină G (CMI $>$ 0,1 U.I./ml) <i>Staphylococcus epidermidis</i>	Oxacilină sau	4—10 g	100—200 mg, 50—100 mg la nou-născuți, sugari
		Cloxacilină sau, în lipsă,	4—10 g	100—200 mg, 50—100 mg la nou-născuți, sugari
		Meticilină preferabil asociate cu	8—12 g	150—250 mg, 75—150 la nou- născuți, sugari
		Penicilină V sau	Ca	la
		Probenecid sau/și	Ca	la
		Gentamicină sau	5 mg/kilocorp	3—6 mg
		Kanamycină	30 mg/kilocorp (4—5 zile), apoi 15 mg/kilocorp	15 (30 câteva zile) mg, 10—15 mg, la nou-născuți, sugari

Tabelul 15.11.

septicemii la bolnavi cu funcție renală normală

Mod de administrare		Interval (ore)	Antibiogramă (și determinare a OMI—CMB)	Control al NEI—NEB în ser	Observații
Inițial	Ulterior (după scăderea febrei)				
i.v. lent (per- fuzie în soluție cloruro-sodică / glucozată)	i.v., i.m.	4(8—12)	Indispen- sabilă	Foarte util	Monoterapia este de obicei suficientă.
p.o.	p.o.	6(8—12)			
p.o.	p.o.	6(8—12)			
i.v. lent/perfu- zie (în soluții saline / glucoza- te)	i.v., i.m., p.o.	4—6 (8—12)	Indispen- sabilă	Extrem de util	De obicei monoterapie. Aso- cieri sînt necesare în cazul unor tulpini slab sensibile și în cazuri foarte grave: de obicei peniciline rezis- tente la penicilinază + aminoglicozide (gentami- cină, kanamicină). La meticilină există uneori fenomenul de heterore- zistență, care poate deter- mina o falsă sensibilitate <i>in vitro</i> . Eroarea poate fi evitată folosind geloză cu ClNa 5%, inoculări bogate și incubare la 30°C.
idem	idem	4—6 (8—12)			
perfuzie i.v., proaspăt pre- parată în solu- ție cloruro-so- dică neutră	perfuzie i.v., i.m.	4—6 (8—12)			
Nr.	1.				
Nr.	1.				
i.v. lent/per- fuzie în soluții saline / glucoza- te	i.v., i.m.	8—12			
i.m., perfuzie i.v. în soluții saline / glucoza- te	i.m.	6—8—12			

Nr. ert.	Agent etiologic	Antibiotice	Doză/24 ore	
			Adulți (U.I.-mg)	Copii (U.I.-mg/kgcorp)
3.	<i>Staphylococcus</i> sp. raro tulpini rezistente la beta- lactamine (OMI de oxaci- lină > 0,25 µg/ml)	Gentamicină sau	Ca	la
		Lincomicină sau	2—4 (6—12') g	10—20 mg i.v., 30—60 mg p.o.
		Clindamicină sau	1,2—3 g	8—25 mg
		Cefalotină (+ Probe- necid/Penicilină V) sau	6—12 g	30—120 mg, 15—25 mg la nou- născuți, sugari
		Eritromicină lacto- bionat, câteva zile, apoi	2—3 (4) g	20—30 mg
		Eritromicină propionil sau	3—4 g	30—40 mg
		Pristinamicin sau	3—4 g	50—100 mg
		Cotrimoxazol sau	2 (4 câteva zile) g	20—50 mg
		Rifampicină sau	600—1 200 mg	150—300 mg
		Novobiocină sau	2 g	10—15 mg
		Acid fusidic sau	4—6 g la început, apoi 2 g	20—60 mg
		Vancomicină	1—2 (3—4' câteva zile) g	40 mg

(continuare) Tabelul 15.11.

Mod de administrare		Interval (ore)	Antibiogramă (și determinare a CMI—CMB)	Control al NEI—NEB în ser	Observații
Inițial	Ulterior (după scăderea febrei)				
Nr.	2.		Indispen- sabilă	Indispen- sabil	Indicate doar în cazurile de rezistență la izoxazolil- peniciline/meticilină, sau la cei sensibilizați la pe- niciline (cefalotina poate determina sensibilizări în- crucișate cu penicilinele). Novobiocina produce frec- vent și rapid efecte ad- verse. Rifampicina și, mai puțin, acidul fusidic pot deter- mina rapid rezistențe im- portante. Se vor prefera asociațiile de antibiotice (cu excepția vancomicinei). Tratamentul trebuie mult prelungit.
perfuzie i.v. în soluții saline/ glucozate	i.m., p.o.	(6)8—12			
perfuzie i.v. în soluții saline/ glucozate	i.m., p.o.	(6)8—12			
i.v. lent/perfu- zie, în soluții saline/glucoza- te	i.v. lent, i.m.	6—8(12)			
i.v. lent/perfu- zie în soluție glucozată 5% neutră	i.v. lent	6—8(12)			
p.o.	p.o.	6—8 (12)			
p.o.	p.o.	6—8—12			
p.o. (perfuzie i.v.)	p.o.	12			
p.o.	p.o.	6—8			
p.o.	p.o.	6—8			
p.o.	p.o.	8—12			
perfuzie i.v. în soluții saline/ glucozate	perfuzie i.v. în soluții saline / glu- cozate	12			

Nr. ord.	Agent etiologic	Antibiotice	Doză/24 ore	
			Adulți (U.I. - mg)	Copii (U.I.-mg/kgcorp)
4.	<i>Streptococcus pyogenes</i> grupa A, B, anaerobi <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Peptococcus</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Penicilină G sau	Ca	la
		Cefalotină sau	Ca	la
		Lineomicină sau	Ca	la
		Eritromicină	Ca	la
5.	<i>Streptococcus faecalis</i> <i>Streptococcus viridans</i>	vezi la 15.4. Endocardite		
6.	<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampicilină (+ Probenecid/Penicilină V) sau	6—10 g	100—300 mg
		Cefalotină sau	Ca	la
		Eritromicină	Ca	la
7.	<i>Corynebacterium saprofitae</i> aerobe și anaerobe (difteroizi)	Penicilină G sau	Ca	la
		Tetraciclina sau	Ca	la
		Eritromicină	Ca	la

(continuare) Tabelul 15.11.

Mod de administrare		Interval (ore)	Antiblogramă (și determinare a OMI-OMB)	Control al NMI-NMB în ser	Observații
Inițial	Ulterior (după scăderea febrei)				
Nr.	1.		Nu este ne- cesară în general	Util	Ponicilina G este antiblo- ticul de elecție. Celălalt la alergizați la penicilină.
Nr.	3.				
Nr.	3.				
Nr.	3.				
			Indispen- sabilă	Foarte util	Penicilină/ampicilină + streptomycină/kanamicină/ gentamicină
i.v. lent/perfu- zie proaspăt preparată în soluție cloruro- sodică neutră	i.m., p.o.	6(8—12)	Utilă	Foarte util	Corectarea imunodepri- mării.
Nr.	3.				
Nr.	3.				
Nr.	1.	6(8—12)	Indispen- sabilă	Foarte util	Sensibilitate variată: pe- nicilină G, eritromicină, tetraciclina ș.a.
Nr.	16.	6(12)			
Nr.	3.	6(12)			

Nr. ort.	Agent etiologic	Antibiotice	Doză/24 ore	
			Adulti (U.I.-mg)	Copii (U.I.-mg/kgcorp)
8.	<i>E. Coli</i> <i>Klebsiella-Enterobacter</i> <i>Acinetobacter</i> (Mima, He- rellea, Moraxella)	Gentamicină sau	Ca	la
		Kanamycină sau	Ca	la
		Ampicilină (+ Pro- benecid/Penicilină V) sau	6—10 (14) g	200—400 g
		Cefalotină sau	Ca	la
		Cotrimoxazol (preferabil, în asocieri)	Ca	la
9.	<i>Pasteurella multocida</i>	Penicilină G	Ca	la
10.	<i>Proteus vulgaris, rettgeri,</i> <i>morganii</i> (indolpozitivi) <i>Providencia</i>	Gentamicină preferabil asociată cu	Ca	la
		Carbenicilină	15—30 g	200—300 (500— 800!) mg
11.	<i>Proteus mirabilis</i> (indol- negativ)	Gentamicină sau	Ca	la
		Kanamycină sau	Ca	la
		Ampicilină sau	Ca	la
		Cefalotină sau	Ca	la
		Cotrimoxazol sau	Ca	la
		Penicilină G	20—40 mega U. I.	1—2 mega U. I.

(continuare) Tabelul 15.11.

Mod de administrare		Interval (ore)	Antibiogramă (și determinare a OMI-OMD)	Control al NfII-NfIII în ser	Observații
Inițial	Ulterior (după scăderea febrei)				
Nr.	2.		Indispen- sabilă	Extrem de util	Uneori sînt necesare aso- cieri de antibiotice. Gentamicina trebuie să atingă o concentrație ma- ximă serică de $\geq 6 \mu\text{g/ml}$ (preferabil 8–12 $\mu\text{g/ml}$) timp de cel puțin cîteva ore pe zi. Trebuie monitorizată func- ția renală. Tratamentul trebuie mult prelungit și asociat cu corectarea anemiei, leuco- peniei, hipoproteinemiei etc.
Nr.	2.				
i.v. lent/perfu- zie proaspăt preparată în soluție cloruro- sodică neutră	i.m., p.o.	6–8(12)			
Nr.	3.				
Nr.	3.				
Nr.	1.		Utilă	Util	Eventual eritromicină, cloramfenicol, tetraciclină.
Nr.	2.		Indispen- sabilă	Extrem de util	Ca la Nr. 7. Acidul nalidixic 10% i.v. la 8 ore, 15 mg/kilocorp/ 24 ore, a dat unele rezul- tate bune.
perfuzie i.v. proaspăt pre- parată în so- luții izotone, preferabil neu- tre	perfuzie i.v. proaspăt preparată în soluții i- zotone, pre- ferabil neu- tre	Continuu /3			
Nr.	2.		Indispen- sabilă	Extrem de util	Ca la Nr. 7. Penicilina G în doze foarte mari poate fi eficace.
Nr.	2.				
Nr.	8.				
Nr.	3.				
Nr.	3.				
i.v. perfuzie	i.v. perfuzie	4–6(8)			

Nr. crt.	Agent etiologic	Antibiotice	Doză/24 ore	
			Adulți (U.I.-mg)	Copii (U.I.-mg/kg/corp)
12.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i>	Gentamicină sau	Ca	la
		Tobramicină preferabil asociate cu	5 mg/kg	3—6 mg
		Carbenicilină sau/și cu	Ca	la
		Colistină	6 000 000— 9 000 000 U. (200—300 mg)	500 000— 1 000 000 U., 250 000—500 000 U., la non-născuți, sugari
13.	<i>Salmonella typhimurium</i> ș.a.	Ampicilină sau	Ca	la
		Cotrimoxazol sau	Ca	la
		Cloramfenicol	2—3(6l)g	50 (100) mg, 20 mg la nou-născuți și sugari
14.	<i>Haemophilus influenzae</i>	Ampicilină sau	Ca	la
		Penicilină G sau	Ca	la
		Cloramfenicol preferabil asociate cu	Ca	la
		Streptomicină sau	2 g (4—5 zile), apoi 1g	20—40 mg
		Kanamicină sau	Ca	la
		Cotrimoxazol	Ca	la

(continuare) Tabelul 15.II.

Mod de administrare		Interval (ore)	Antibiogramă (și determinare a CMI-CMB)	Control al NEI-NEB în ser	Observații
Inițial	Ulterior (după scăderea febrei)				
Nr.	2.		Indispen- sabilă	Extrem de util	Ca la Nr. 7. <i>Serratia marcescens</i> este uneori sensibilă și la kana- micină, cotrimoxazol.
i.v. lent/perfu- zie în soluție clorurosodică / glucozată	i.m., i.v.	8(12)			
Nr.	10.				
perfuzie i.v. în glucoză 5%	i.m.	6—8(12)			
Nr.	8.		Foarte utilă	Foarte util	Cloramfenicolul se admi- nistrează preferabil <i>per os</i> , i.v. doar în caz de intole- ranță gastrică
Nr.	3.				
p.o. (i.m./i.v. lent/perfuzie în glucoză 5%)	p.o.	6—8(12)			
Nr.	8.		Utilă	Utilă	Unele tulpini sunt rezis- tente la ampicilină
Nr.	1.				
Nr.	13.				
i.m.	i.m.	8(12)			
Nr.	2.				
Nr.	3.				

Nr. ord.	Agent etiologic	Antibiotice	Doză/24 ore	
			Adulți (U.I.-mg)	Copii (U.I.-mg/kilocorp)
15.	<i>Clostridium perfringens</i> ș.a.	Penicilină G sau	Ca	la
		Cefalotină	Ca	la
16.	<i>Bacteroides fragilis</i> , <i>melaninogenicus</i> etc. <i>Fusobacterium</i> sp.	Lincomicină/Clindamicină sau	Ca	la
		Metronidazol sau	2—4 (6) g	30—50 mg
		Cloramfenicol sau eventual	Ca	la
		Eritromicină sau	Ca	la
		Tetraciclină sau	2—3 g	20—50 mg
		Rolitetraciclină	500—750 mg	10—15 mg
17.	Etiologie mixtă aerobă (coci și bacili)	Gentamicină sau	Ca	la
		Kanamicină asociate cu	Ca	la
		Oxacilină sau	Ca	la
		Cloxacilină sau	Ca	la
		Meticilină sau	Ca	la
		Cefalotină	Ca	la

(continuare) Tabelul 15.II.

Mod de administrare		Interval (ore)	Antibiogramă (și determinare a CMI-CMB)	Control al NEI-NEB în ser	Observații
Inițial	Ulterior (după scăderea febrei)				
Nr.	1.		Nu este ne- cesară	Nu se face	Penicilina este antibioticul de elecție. La cei alergi- zați se poate folosi linco- micină, clindamicină, clo- ramfenicol, eritromicină sau tetraciclină.
Nr.	3.				
Nr.	3.		Utilă, dar dificilă, tar- divă, cu e- rori	Nu se face	Metronidazolul este foarte activ <i>in vitro</i> , dar — de- oarece experiența clinică este însă limitată — va fi folosită preferabil în aso- cieri. Penicilina G este ac- tivă pe cei mai mulți <i>Fuso-</i> <i>bacterium</i> și <i>Bacteroides</i> <i>melaninogenicus</i> , dar nu și pe <i>Bacteroides fragilis</i> , un- de va fi folosită preferabil în asocieri cu metronida- zol. Cotrimoxazolul și ri- fampicina par deseori ac- tive, dar nu sînt suficient experimentate clinic.
p.o.	p.o.	6—8(12)			
Nr.	13.				
Nr.	3.				
p.o.	p.o.	6			
perfuzii i.v. în soluție cloruro- sodică/glucoza- tă 5%	perfuzii i.v.	8—12			
Nr.	2.		Indispen- sabilă	Foarte utilă. Se face se- parat pen- tru fiecare dintre bac- terii	Asocierile de antibiotice sînt indispensabile. Tratamentul trebuie mult prelungit și asociat cu corectarea anemiei, leu- copeniei, hipoproteinemiei etc.
Nr.	2.				
Nr.	2.				
Nr.	2.				
Nr.	2.				
Nr.	2.				

Nr. crt.	Agent etiologic	Antibiotice	Doză/24 ore	
			Adulți (U.I.-mg)	Copii (U.I.-mg/kilocorp)
18.	Etiologie mixtă aerobă-anaerobă	Ca la Nr. 17.	asociat	cu
19.	Etiologie necunoscută: — adulți, cazuri comune	Ca	la	
	— post-abortum/partum	Ca la Nr. 17.	asociat	cu
	— imunodeprimați	Ca la Nr. 17.	asociat	cu
	— nou-născuți	Ca la Nr. 17.	(eventual asociind și penicilină G)	
20.	<i>Candida</i> sp.: <i>Criptococcus neoformans</i> <i>Aspergillus</i> sp.	5-fluorocitozin și/sau	50—100(200) mg/ kilocorp	100(200) mg
		Amfotericină B sau	0,25 mg/kilocorp, crescând progresiv până la 1 (1,5) mg/kilocorp	
		Clotrimazol	60—120 mg/kilo- corp (progresiv)	100—200 mg (pro- gresiv)

cu pH 5—5,5), eventual prin adaosul de bicarbonat de sodiu 5% steril, 15—20 ml la 250 ml soluție. Eritromicina lactobionat va fi vehiculată numai în glucoză 5% ș.a.m.d. (tabelul 15. II.).

Dozele de antibiotice zilnice vor fi mari, către limita maximă permisă, în funcție de starea funcțională renală, hepatică și toleranța venoasă, muscu-

lară locală, digestivă, de sensibilitatea bacteriei etiologice și mai ales de nivelul de eficiență serică care trebuie să fie, optimal, de cel puțin 2—4 ori mai mare, dar nu mai mare de 128 decât CMB a bacteriei etiologice. Uneori, însă, nu se pot realiza decât niveluri bacteriostatice care vor fi menținute în aceleași limite, rezultatele terapeutice fiind însă apreciabil mai

(continuare) Tabelul 15.II.

Mod de administrare		Interval (ore)	Antibiogramă (și determinare a CMI—CMB)	Control al NEI—NEB în ser	Observații
Inițial	Ulterior (după scăderea febrei)				
Nr.	16.		Foarte utilă	Foarte util, parțial po- sibil	Ca la Nr. 16.
Nr.	17.		Imposibil	Imposibil	Ca la Nr. 16. Antibioticoterapia ini- țială este eventual corec- tată după 4—6 zile în funcție de răspunsul clinic, sau — în cazul precizării etiologiei — în funcție de aceasta. În septicemiile <i>post-abortum</i> trebuie sus- pectată frecvent prezența/ asocierea bacteriilor anae- robe.
Nr.	16.				
Nr.	16.				
pentru <i>Streptococcus</i> grupa B					
p.o.	p.o.	6	Utilă, dar cu erori	Utilă, dar cu erori	Tratamentul trebuie mult prelungit și asociat cu corectarea anemiei, leu- copeniei, hipoproteinemiei. Monitorizarea funcției re- nale și a hemogramei. Asocierile permit folosirea de doze mai mici. Vindecarea este favorizată/ posibilă prin suprimarea focarului primar intestinal (<i>Nistatin</i>), vascular (ca- teter infectat), cardiac (proteză infectată), ce- rebral (canulă cu supapă) etc.
perfuzie i.v., timp de 4—6 ore în glucoză 5% Adaosul de 25—50 mg hemi- succinat de hidrocortizon ame- liorează toleranța		24, apoi 48—72			
p.o.	p.o.	8			

slabe. Tabelul 15. II. indică orientativ posologia antibioticelor în diversele septicemii, fără a fi considerate însă drept scheme rigide.

Intervalul dintre prize trebuie, în mod clasic, astfel ales încât să se mențină permanent, sau măcar pînă la jumătatea intervalului, nivelurile de eficiență amintite, administrarea ulterioară făcîndu-se înainte ca ele să

scadă sub aceste cifre. În realitate, acest deziderat este realizabil doar în septicemiile cu bacterii foarte sensibile (streptococii, cu excepția enterococilor, rareori stafilococii, toți meningococii, gonococii etc.). Această situație poate fi realizată de multe ori numai prin perfuzii continue intra-venoase, preferabil în vena subclavie sau într-o venă mare a membrului

superior. Cateterele în venelo membrului inferior trebuie total evitate din cauza riscului mult mai mare de complicații septice. În general însă, cateterele venoase trebuie evitate pe cât posibil. Concentrații bactericide mari pot fi uneori realizate și prin administrări discontinue de antibiotice, i.v., i.m. și mai rar *per os*, la intervale variabile în funcție de timpul de înjumătățire propriu fiecărui antibiotic și de starea funcției excretorii. La bolnavii cu rinichi normal intervalele recomandate clasic sînt de 2—4 ore pentru peniciline, 3—6 ore pentru cefalosporine, 4—6 ore pentru lincosanide, metronidazol, macrolide, tetraciclone și cloramfenicol și 8 ore pentru aminoglicozide.

În ultima vreme s-a dovedit că, cel puțin pentru septicemiile cu bacterii foarte sensibile, cele cu *Pseudomonas aeruginosa*, cele cu poartă de intrare uterină, endocardite subacute și poate și pentru multe alte cazuri, este aplicabilă, cu rezultate cel puțin egale, *antibioticoterapia discontinuă bactericidă intravenoasă* (de obicei cu betalactamine și/sau aminoglicozide). În cazurile grave ea poate fi eventual începută după cîteva zile de administrări frecvente, la 3—4 ore. Se urmărește realizarea rapidă zilnică — prin 2 perfuzii intravenoase de cca 2—4 ore — a 2 perioade de 4—5 (6) ore de concentrații constante real bactericide, separate de intervale de mai multe ore, în care concentrațiile sanguine sînt inactive sau nule și permit bacteriilor persistente, deloc sau slab sensibile, să reintre, după 2—6 ore, în multiplicare accentuată, devenind astfel iarăși foarte sensibile la noua perioadă de concentrații bactericide (fig. 15.3.).

Metoda are multe avantaje: este mai ușor de aplicat și de suportat, nu necesită cateterizare venoasă, poate fi

ușor și eficient controlată prin determinarea nivelurilor de eficiență bactericidă (NEB) ș.a. Controlul foarte riguros clinic și de laborator este indispensabil în toate cazurile.

Durata terapiei variază foarte mult în funcție de sensibilitatea bacteriei etiologice, de reactivitatea bolnavului, forma clinică, complicații și — în ultimă instanță — de răspunsul clinic și de laborator la terapia complexă. În general, terapia inițială sau corectată ulterior în funcție de antibiogramă va fi continuată sub control clinic și de laborator pînă la obținerea scăderii febrei la normal, ameliorarea evidentă a bolnavului, rezolvarea focarului și a metastazelor septice și încă 10 (20) de zile după aceea. Dozele de antibiotice nu trebuie scăzute după ameliorare sub nivelul eficienței, în ultimele cîteva zile putîndu-se doar renunța — uneori — la unele din antibioticele asociate, fiind totuși preferabilă întreruperea întregii terapii antibacteriene — în momentul considerat oportun — cu urmărirea atentă în continuare a bolnavului.

Controlul eficienței și nocivității antibioticoterapiei trebuie făcut pe tot parcursul bolii prin metode clinice, radiologice, de laborator nespecifice (hemogramă, creatinină, examen sumar de urină etc.) și specifice (hemocultură sub tratament în cazurile care continuă să febriciteze, frotiuri și culturi din focarul primar și metastaze, determinări repetate de NEB și NEI, dozări de concentrații de antibiotice posibil toxice în singe și L.C.R.). Controlul specific de laborator este indispensabil mai ales în cazul bacteriilor puțin sensibile la antibiotice și în acela în care o anumită schemă terapeutică nu începe să-și demonstreze eficiența în decurs de 4—5 zile de aplicare. În acoste din urmă situații,

corectarea științifică a terapiei poate fi realizată doar prin determinarea NEB și NEI care indică necesitatea eventuală a măririi dozelor, schimbării căii și ritmului de administrare, asocierii sau înlocuirii cu alte antibiotice a celor folosite inițial. Acești parametri indică totodată și supradozările eventuale de antibiotice — inutile și chiar periculoase — determinând atenuarea terapiei.

Determinarea NEI și NEB (diluțiile minime de ser care inhibă sau ucid inoculuri standardizate din bacteria proprie) este ușor de făcut în orice laborator de bacteriologie clinică în situația — cea mai frecventă — în care bacteria etiologică este un aerob ușor cultivabil. Ea nu poate fi făcută în cazurile cu hemoculturi negative, cu bacterii anaerobe sau cu etiologie mixtă. În aceste situații, dozarea antibioticelor în sânge (pe bacterii test de colecție, cu sensibilitate cunoscută) suplează doar parțial determinarea NEI/NEB. În cazul septicemiilor mixte cu bacterii aerobe și anaerobe (cele *post-abortum* de exemplu), determinarea NEI/NEB doar pe bacteria aerobă izolată este deseori totuși satisfăcătoare, deoarece influențarea terapeutică favorabilă a acesteia creează suficiente premise pentru neutralizarea și a anaerobilor prin antibioticele dirijate rațional (deductiv din spectrul de sensibilitate general cunoscut) și prin capacitatea reactivă nespecifică și specifică a organismului degrevată de infecția aerobă.

Determinarea NEI/NEB poate fi făcută optim prin metoda diluțiilor succesive de ser de bolnav în bulion, sau prin metoda orientativă — mult mai ușor de realizat — a difuziunii pe plăci de geloză inoculate cu bacteria etiologică.

Asanarea focarului primar și a metastazelor supurate accesibile prin terapie locală nespecifică (scoaterea unui cateter infectat, ligatura unei vene cu tromboflebită septică, puncție, incizie, debridare, spălături cu soluții izotonice, drenaj chirurgical corect în colecțiile supurate) și/sau — uneori — prin *aplicări locale de antibiotice*, trebuie făcută urgent, individualizat, în toate cazurile. Deseori, boala nu poate fi rezolvată complet fără acest tratament local. Persistența febrei la bolnavi ameliorați ca stare generală se datorește frecvent unor supurații nedescoperite sau — mai rar — unor suprainfecții (bacili gramnegativi, *Candida* etc.). Alteori ea este de origine medicamentoasă, situație în care întreruperea terapiei duce de obicei la defervescentă în 1—3 zile.

Micile îngrijiri, alimentarea, hidratarea, asigurarea tranzitului digestiv și urinar, restabilirea funcțiilor metabolice dezechilibrate, prevenirea și terapia complicațiilor au o importanță egală cu tratamentul etiologic, care este de obicei insuficient singur. Foarte utilă este corectarea anemiei prin transfuzii de sânge (nu prin preparate de fier care sînt inactive în cursul infecției și au efect proinfecțios) și a eventualei hipoproteinemii.

Corticosteroizii sînt contraindicați, cu excepția cazurilor întovărășite de șoc, în care se vor administra cantități mari doar pînă la deșocare. Imunoglobulinele par inutile, deși s-au comunicat unele rezultate favorabile necontrolate cu *Gamavenin* sau, mai puțin indicat, cu gamaglobuline standard în doze foarte mari (0,5 — 5 ml/kilogram corp) diluate cel puțin 1/16 în perfuzie i.v. lentă (totuși există riscuri de reacții adverse). Eficiența foarte redusă, sau poate chiar nulă a *Gamavenin*-ului în septicemii este datorată

faptului că IgG tratată cu pepsină din acest preparat (pentru eliminarea fragmentului F_o responsabil de accidente produse prin activarea complementului) nu are capacitatea de a favoriza bacterioliza și fagocitoza și are o perioadă biologică doar de cca 2 zile. Imunoglobulinole sunt indicate la bolnavii cu defecți de imunitate umorală sau foarte hipoproteinemici.

Profilaxia septicemiilor se face prin metode complexe. Pe primul plan stau măsurile igienice, medicale și chirurgicale de evitare sau limitare a constituirii de focare septice, în special la persoanele cu factori crescuți de risc (imunodeprimați, gravide, nou-născuți, bătrâni, operați etc.). Tratatamentul medical și chirurgical precoce și corect al focarelor constituite are eficiență maximă.

Antibioticoprofilaxia ocupă doar un loc secundar, fiind indicată doar în situațiile cu risc foarte mare și cu o etiologie prezumtivă cunoscută. Ea va fi aplicată în doze terapeutice și pe durată cât mai scurtă. Pentru profilaxia septicemiilor postoperatorii la bolnavii cu risc mare (pe colon, membrul inferior, la neoplazici, pe cord și vase, pe oase și articulații, pe aparatul urogenital, la arși, șocați, politraumatizați etc.) se va începe aplicarea antibioticelor imediat înainte de intervenție, preferabil intravenos, continuându-se doar 3—5 zile. Fiind imposibil a conferi bolnavului o protecție totală, antibioticele vor fi selectate în funcție de etiologia cea mai frecvent întâlnită în cazul respectiv. Astfel, de exemplu, în intervențiile pe colon se vor viza bacteriile enterale aerobe și anaerobe, în cele pe uterul septic aceleași bacterii și stafilococi, în chirurgia cardiovasculară și ortopedie stafilococi etc. (tabelul 15.1.).

Tehnica chirurgicală corectă (hemostază, debridare, drenaj, traumatizare a țesuturilor și timp de intervenție minimă) constituie una din cele mai importante promisi în profilaxia septicemiilor postoperatorii.

În chirurgia colonului se poate obține o scădere utilă a septicității locale prin administrare timp de 2 zile preoperator de sulfat de magneziu 15 g \times 3/24 ore și, cu o zi înainte, de neomicină p.o. 3 g + eritromicină (tetraciclină) 3 g/24 ore, în 3 administrări. Introducerea intraoperatorie în colon de soluție de iodpovidon (un antiseptic iodoform) pare să contribuie substanțial la scăderea florei aerobe și anaerobe.

Recent s-au preparat vaccinuri cu antigene comune ale bacteriilor enterale aerobe cu care se pregătesc bolnavii preoperator pentru scăderea complicațiilor septice.

Profilaxia septicemiilor de cateter, produse de obicei de stafilococi, bacterii enterale sau candida se face prin: reducerea cateterismelor venoase la strictul necesar ca indicații și durată, folosirea exclusivă a venei subclavii sau a venelor membrelor superioare, folosirea de catetere speciale neiritante, luarea tuturor măsurilor de asepsie la denudarea venei, preferarea cateterizării transcutanate prin ac, pansarea la 2 zile cu aplicarea de neomicină-bacitracină (*Negamicin B*) la locul cateterizării, scoaterea cateterului la orice semn local de inflamație sau febră inexplicabilă, executarea de frotiuri și culturi din extremitatea proximală a tuturor cateterelor scoase.

Pe alt plan general stau măsurile de ameliorare a reactivității bolnavului la infecții prin echilibrare imunologică, hematologică, nutrițională, biochimică etc.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Balș M. G. și colab. — Atitudinea de diagnostic și terapie în septicemii, *Med. Internă* (București), 1969, 21, 669.
- Barois I., Grosbuls S. — Les états septicémiques et les infections bactériennes graves de l'enfant, *Rev. Péd.*, 1976, 12, 309.
- Brooks G. F., Pibble A. H., Beaty H. N. — Early diagnosis of bacteremia by buffy-coat examinations, *Arch. int. Med.*, 1973, 132, 673.
- Cărunțu F. — Recoltarea hemoculturii prin vacuum. Dispozitiv practic și ușor realizabil, *Viața med.* (Buc.), 1978, 25, 37.
- Cărunțu F., Mermezan S. — Hemocultura cu vacuum în diagnosticul septicemiilor și endocarditele bacteriene. Studiu comparativ pe 781 hemoculturi, *Viața med.* (Buc.), 1978, 25, 19.
- Cărunțu F., Predoviciu M. F., Angelescu C. — Controlul antibioticoterapiei în endocarditele bacteriene și septicemii prin testarea acțiunii bacteriostatice/bactericide a serului, *Med. internă* (Buc.), 1978, 30, 230.
- Condon R. E., Nichols R. L. — The present position of the neomycin-erythromycin bowel prep, *Surg. clin. N. Amer.*, 1975, 55, 1 331.
- Graham R. C. — Antibiotics for treatment of infections caused by Gram-positive cocci, *Med. clin. North. Am.*, 1974, 58, 505.
- Helm E., Stille W. — Klinik und Therapie der Sepsis durch *Pseudomonas aeruginosa*, *Dtsch. med. Wschr.*, 1972, 97, 1 584.
- Henry M. C., Hawk W. A. — Bacteremia caused by Gram-negative bacilli, *Med. clin. N. Amer.*, 1974, 58, 623.
- Jones F. E., De Cosse J. J., Condon R. E. — Experimental evolution of „instant” preparation of the colon with povidone-iodine, *Surg. clin. N. Amer.*, 1975, 55, 1 343.
- Lerner P. I. — Antimicrobial considerations in anaerobic infections, *Med. clin. N. Amer.*, 1974, 58, 533.
- Klastersky J., Daneau D., Swings G., Werts D. — Antibacterial activity in serum and urine as a therapeutic guide in bacterial infections, *J. Infect. Dis.*, 1974, 129, 187.
- Mac Gregor R. R., Beaty H. N. — Evaluation of positive blood cultures. Guidelines for early differentiation of contaminated from valid positive cultures, *Arch. int. Med.*, 1972, 120, 84.
- Noone P. și colab. — Experience in monitoring gentamicin therapy during treatment of serious gram-negative sepsis, *Brit. med. J.*, 1974, 1, 477.
- Riedler G. P. — Diagnostische Kriterien zur Frühdiagnose der Sepsis, *Dtsch. med. Wschr.*, 1973, 98, 1 370.
- Schwander D., Wegmann N. — Substitutive Therapie durch intravenöse Infusionen von Standard- γ Globulinen bei septischer Zuständen, *Schweiz. med. Wschr.*, 1973, 104, 1 184.
- Siegenthaler W., Luthy R., Vetter H., Siegenthaler G. — Diagnostik und Therapie der Septikämien, *Schweiz. med. Wschr.*, 1972, 102, 593.
- Tally F. I., Sutter V. L., Finegold S. M. — Treatment of anaerobic infections with metronidazole, *Antimicrob. Ag. & Chemother.*, 1975, 7, 672.
- Volculescu M. și colab. — Septicemiile cu bacili gramnegativi. Etiopatogenia, clinica și prognosticul actual (studiu pe 42 cazuri), *Med. internă*, 1973, 25, 65.
- Washington J. A. — Blood cultures. Principles and techniques, *Mayo. Clin. Proc.*, 1975, 50, 91.

15.2. ȘOCUL TOXICOSEPTIC

Șocul toxicoseptic (infecțios, endotoxinic, gramnegativ) este o afecțiune foarte gravă sistemică care apare în cursul unor septicemii sau al unor simple bacteriemii, produse mai ales de bacterii enterale gramnegative, rareori și de coci grampozitivi, *Clostridium perfringens* ș.a. și caracterizat prin scăderea importantă a perfuziei organelor vitale ca rinichi, ficat, plămâni, creier, miocard.

Patogenia sa — care are multe puncte comune cu șocul hipovolemic (prin deshidratare, hemoragii, traumatisme, arsuri) și cu șocul anafilactic — are încă unele puncte obscure.

Unii factori favorizanți cresc riscul de șoc care este mai frecvent la nou-

născuți, bătrini, bolnavii cu diabet, ciroză, neoplasme, hemopatii și limfoame maligne etc.

Cunoașterea principalelor faze patogenice este esențială pentru o terapie rațională.

Bacteriile pătrund în torentul circulator, ca la septicemii, prin diverse porți de intrare (urogenitală, cutanată, digestivă, venoasă etc.). Ele pot fi în cantitate foarte mare (perfuzii intravenoase de soluții puternic contaminate), relativ mică (majoritatea septicemiilor), sau extrem de mică (bacteriemiile din cursul explorărilor urologice).

Endotoxinele eliberate de bacteriile lizate lezează leucocitele polinucleare și alte celule, determinând eliberarea de mediatorii chimici vasoactivi (histamină, bradikinină, serotonină, prostaglandine etc.) care declanșează o suită de dezechilibre macro- și microhemodinamice, metabolice și ale hemostazei, „în cascadă”, progresive, parțial reversibile terapeutic într-o primă fază, de durată variabilă, în general de 3—6 ore. Urmează faza leziunilor organice multiple ireversibile (tabelul 15. III.).

Diagnosticul șocului septic este în primul rând clinic. Explorările de laborator ajută stadializarea sa, alegerea și controlul terapiei patogenice și etiologice.

Diagnosticul precoce are o importanță extremă pentru prognostic. Șocul va fi suspectat (în special la bolnavii cu factori favorizanți și posibilitățile de bacteriemie amintite) atunci când apar — eventual — după un frison, cu ascensiune termică mare — groțuri, vărsături, o alterare a senzoriului, tahipnee inexplicabilă, tahicardie, piele caldă la început, apoi rece și umedă, cianotică, oligurie. În câteva ore se

instalează o hipotensiune arterială severă, cu puls foarte rapid și greu perceptibil (logoa color 100: tensiunea maximă mai mică decât 100 mm Hg, puls mai mare decât 100/min.), anurie. Aceasta este forma obișnuită, șocul hipodinamic.

Rareori există un aspect de șoc hiperdinamic, mai greu de recunoscut, cu tensiune arterială normală (chiar crescută), puls rapid dar amplu, tegumente roșii, febră mare. Suspiciunea de șoc este pusă aici doar pe oligurie și analiza gazelor din sânge.

Șocul netratat evoluează de obicei rapid, agravându-se prin apariția insuficienței respiratorii, renale, cardiace, a acidozei, diatezei hemoragice, icterului. Evoluția unui șoc incipient este imprevizibilă, fapt care impune o terapie energetică în toate cazurile.

Datele de laborator cele mai importante sînt furnizate de analiza gazelor din sânge, care arată la început o hiperventilație cu alcaloză respiratorie, înlocuite rapid de hipoxemie și acidoză metabolică. Ulterior se pozitivează testele de coagulare intravasculară diseminată, însoțite/urmate de fibrinoliză secundară.

Examenenele bacteriologice, hemocultura, culturile din urină, puroi, uter etc. pot indica bacteria responsabilă de șoc, rezultatele fiind însă de obicei prea tardive. Doar frotiurile din produsele purulente pot da repede informații orientative.

Terapia vizează în primul rând unele mecanisme patogenice, tratamentul etiologic avînd doar o eficiență limitată după declanșarea șocului. Terapia trebuie aplicată urgent, energetic, adaptată la faza evolutivă și controlată ca eficiență și efecte adverse. Medicamentele se aplică numai intravenos. Ameliorarea prognosticului depinde de colaborarea dintre internist, chirurg, spe-

Tabelul 15.III.

Patogenia, manifestările clinice și de laborator, profilaxia și terapia șocului toxicoseptic

Patogenia, manifestările clinice și de laborator, profilaxia și terapia		Manifestări clinice	Investigații de laborator	Profilaxie și terapie
Patogenie				
Factori favorizanți: non-născuți, bătrâni, cancer, ciroză, diabet, hemopatii, imunosuprimare	+			
Poartă de intrare a bacteriilor gramnegative (rar grampozitive): urogenitală, intestinală, vasculară, plăgi etc.				
			</	

Factori favorizanți:
non-născuți, bătrâni,
cancer, ciroză, diabet,
hemopatii, imunosuprimare

Poartă de intrare a bacteriilor gramnegative (rar grampozitive): urogenitală, intestinală, vasculară, plăgi etc.

Bacteriemie

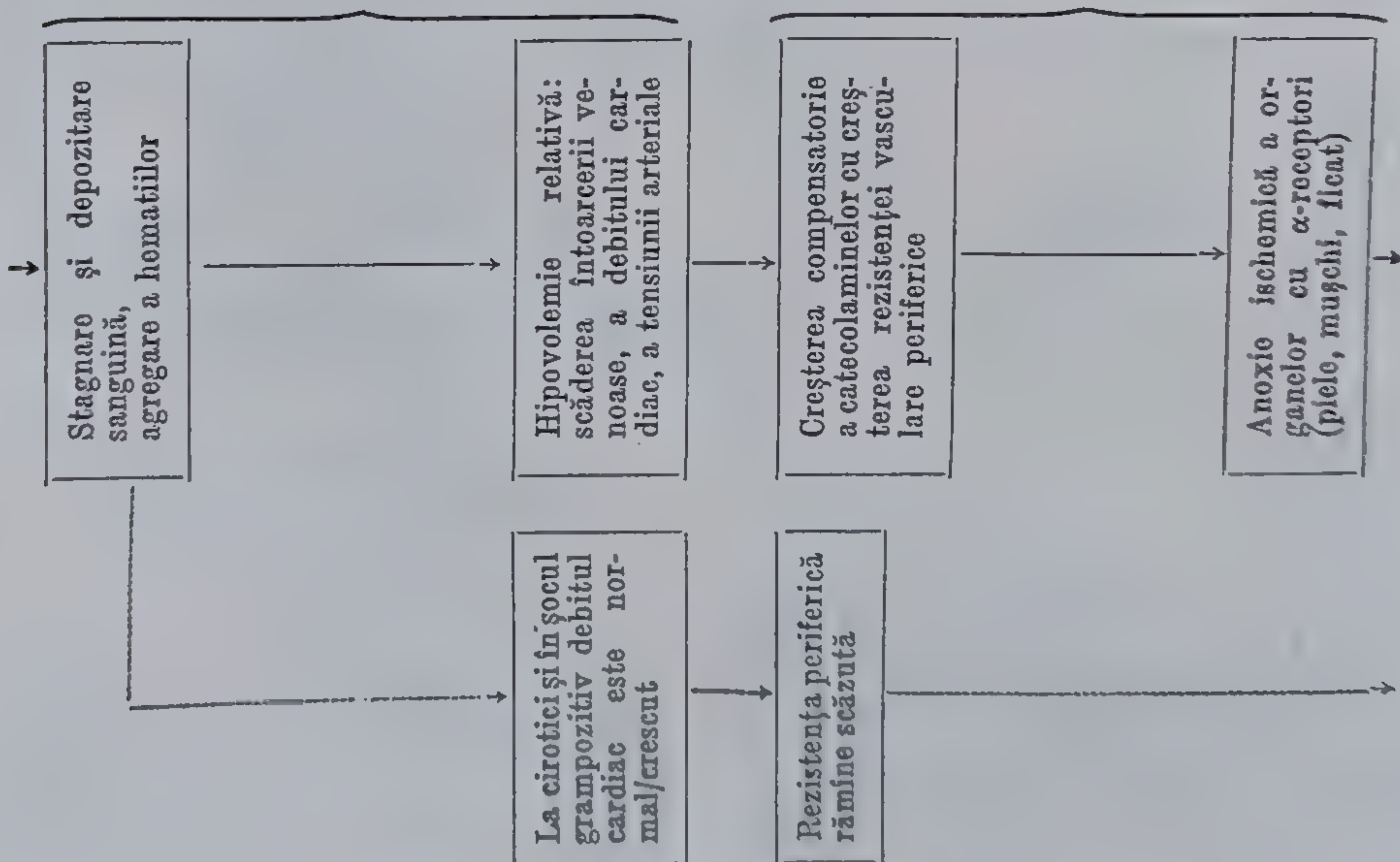
Liză bacteriană → endotoxinemie bruscă

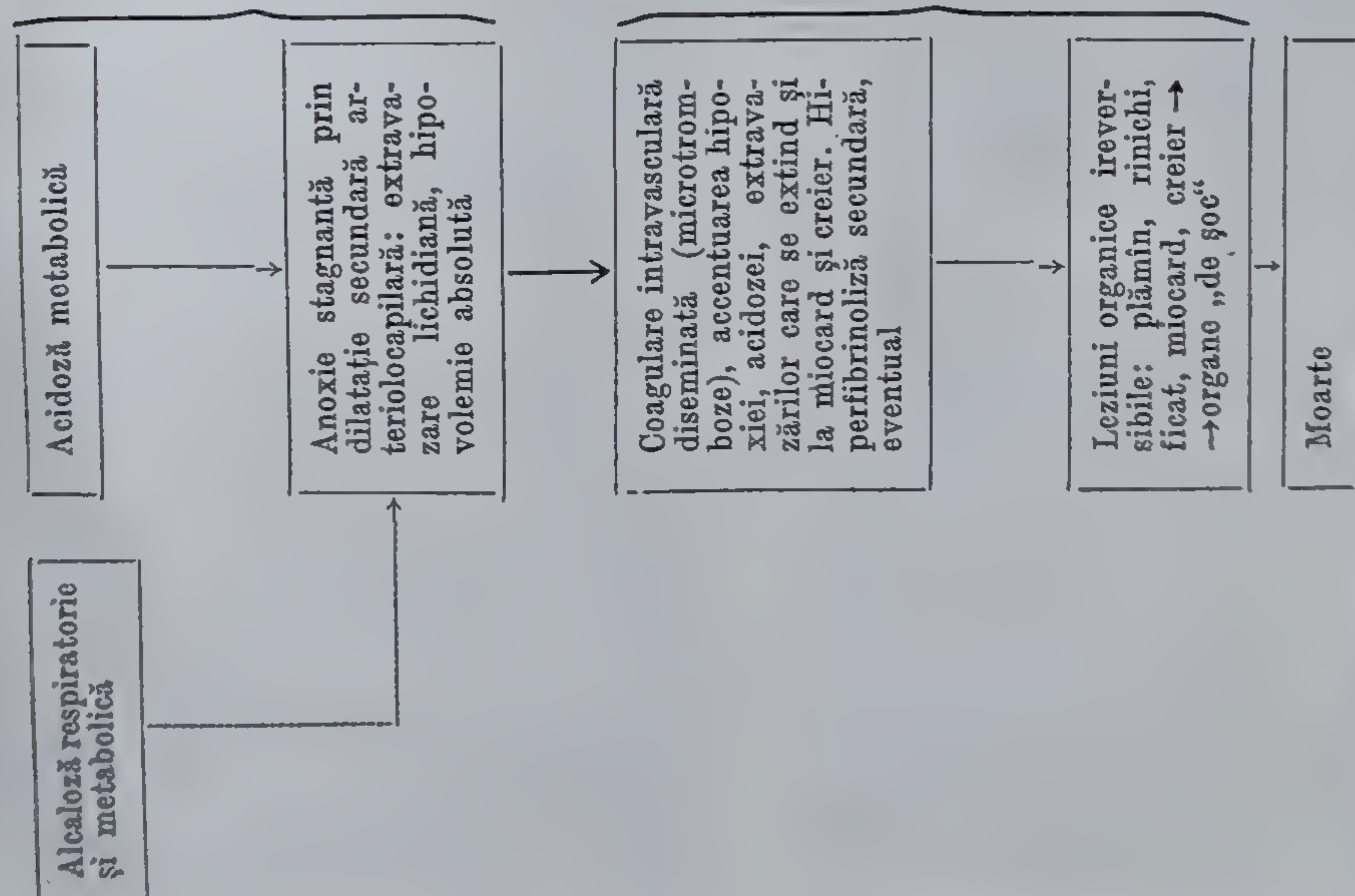
Leucocite, trombocite, alte celule eliberează:
— substanțe vasoactive: histamină, bradikinină, serotonină, prostaglandine
— trombokinază → coagulare intravasculară incipientă

Dilatație vasculară splanhnică și pulmonară tranzitorie

(continuare) Tabelul 15.III.

<p>Tulburări ale senzoriului (anxietate/somnolență) (++++) Hipotensiune arterială, cu cel puțin 40 mmHg mai joasă decât tensiunea obișnuită (++++) Puls rapid > 100/minut, slab (++++) Tabipnee inexplcabilă (++++) Oligurie < 30 ml/oră (++++) Presiune venoasă centrală crescută > 12-15 cm apă (++++)</p>	<p>Hiperventilație (++++): — alcaloză respiratorie accentuată ($PCO_2 < 30$ mmHg, pH sanguin > 7,42) — $PO_2 < 70$ mmHg — scăderea PO_2 diferențial arteriovenos la < 40 mmHg</p>	<p>Perfuzii i.v. rapide și masive de lichide (soluții macromoleculare și izotone saline/glucozate) sub controlul PVC (catteter venos central, turgescența venelor) (++++) <i>Dextran</i> 40 (combate agregarea eritrocitară) (+) Alfastimulatori (noradrenalină, metaramină) — doar în această fază scurtă (+) Corticosteroizi i.v. în doze farmacologice (+) Terapie intensivă respiratorie (oxigenoterapie, eventual respirație asistată) (++)</p>	<p>Perfuzie i.v. de lichide (++++) Corticosteroizi i.v. în doze farmacologice (scad rezistența vasculară periferică) (+) Betastimulatoare (izoprotarenol, dopamină) (++) Alfablocatoare (dibenzilină, <i>Hydergin</i>) (++) <i>Furosemid</i> i.v. ≥ 400 mg (scade efectul ischemiei asupra rinichiului) (++) Cardiotonice, în caz de asociere a insuficienței cardiace (++++)</p>
--	---	---	--





Perfuzie i.v. de bicarbonat de sodiu, trometamin (+ +)

Semne de acidoză metabolică (+ + +): — pH sanguin < 7,35 — bicarbonați < 16 mEq/l — lactați > 25 mg/100 ml

Perfuzii i.v. de lichide (soluții izotonice saline/ glucozate, macromolecule) sub controlul PVC (+ + +) Antiproteineaze: Trasylol (?)

Hematocrit crescut (+ +) Modificări electrolitice sanguine (+)

Heparină perfuzie i.v. (±/+) Fibrinogen, plasmă (+ +) Streptokinază, colagenază (?)

Teste de C.I.D. (+ + +): concentrație de protrombină scăzută; trombocitopenie < 300 000/mm³; scădere a fibrinogenului sub 200 mg/100 ml; test cu etanol pozitiv. Teste de fibrinoliză (+)

Antifibrinolitice: EAC, PAMBA (+)

Toate metodele menționate

Piele rece, umedă, cianotică (+ + +). Puls foarte rapid și slab (+ + +). Hipotensiune arterială mare (colaps) (+ +). Tahipnee (+ + +)

Agravarea stării generale (+ + +) Piele rece, umedă (+ + +) Cianoză (+) Icter (+) Diateză hemoragică (+ +): purpură, hematemeză etc.

N.B. Eficiența terapiei. Aplicată în faza de șoc, terapia scade mortalitatea sub 15%. Aplicată în faza de acidoză, ou toată terapia, mortalitatea es (mai mare de 80%). Aplicată în faza leziunilor organice ireversibile, terapia este aproape total ineficientă. Importanță practică: + foarte mică; + mică; + moderată; + + + mare.

cialist în terapie intensivă, biochimist, hematolog, personal mediu antrenat precum și de o bună dotare cu aparatură și materiale.

Bolnavul va fi monitorizat complex: debitul urinar orar (cateterism vezical), măsurători frecvente ale pulsului (foarte importantă este amplitudinea sa), tensiunii arteriale, presiunii venoase centrale, mărimii ficatului, stazei pulmonare, febrei, repetate determinări de gaze în sânge, teste de coagulare intravasculară diseminată și de fibrinoliză, dozarea electroliților sanguini, a hematocritului.

Refacerea hipovolemiei (relativă la început, absolută apoi) este măsura terapeutică cea mai eficace. Ea se face prin administrarea rapidă în perfuzii intravenoase de soluții macromoleculare, saline/glucozate izotonice, până la 25% din volumul sanguin total, sub controlul strict al presiunii venoase centrale (pentru evitarea supraîncărcării circulatorii cu riscul insuficienței cardiace acute cu edem pulmonar). În lipsa posibilității determinării directe a PVC, aprecieri aproximative ale acesteia pot fi făcute prin urmărirea turgescenței venelor mîinii ridicate deasupra nivelului atriului drept.

Oxygenoterapia cu sondă nazală, eventual respirația asistată, sînt foarte utile atunci cînd există hiperventilație, alcaloză respiratorie, scădere a P_{O_2} .

Betastimulatoarele sînt asociate în prezența semnelor de rezistență vasculară periferică crescută. Izoproterenolul se perfuzează 1—10 $\mu\text{g}/\text{min.}$, controlînd pulsul care nu trebuie să depășească 100/min. Dopamina 200—300 $\mu\text{g}/\text{min.}$ poate înlocui izoproterenolul. Ele se aplică în cazul eșecului substituirii volumului sanguin.

Alfablocatoarele scad și ele rezistența periferică: dibenzilina 0,2 —

2 mg/kilocorp, *Hydergin* 0,3 — 0,9 mg/oră.

Alfastimulatoarele (noradrenalina 5—50 $\mu\text{g}/\text{min.}$) au indicații rare: hipotensiunea arterială inițială, șocul la cirofici, unele șocuri grampozitive. În celelalte cazuri ele agravează vasoconstricția periferică.

Combaterea acidozei metabolice cu soluții alcaline (bicarbonat de sodiu, trometamin) are efecte foarte favorabile.

Heparinoterapia pare să dea rezultate foarte bune dacă este aplicată precoce (perfuzii cu 500 — 1 000 U./oră), și slabe ulterior. În coagulopatia de consum manifestă se administrează fibrinogen.

Corticosteroizii sînt controversați. În doze foarte mari, farmacologice (hemisuccinat de hidrocortizon 50—100 mg/kilocorp/24 ore, metilprednisolon 10—40 mg/kilocorp/24 ore), ei stabilizează lizozomii, au efect alfablocator și efect inotrop pozitiv. Se începe cu o doză foarte mare și se continuă doar pînă la deșocare (24—48 ore).

Furosemidul administrat intravenos, cca 400 mg \times 2—3/24 ore, protejează rinichiul de efectele hipoxiei și poate declanșa diureza în insuficiența renală acută.

Cardiotonicele (digoxină, lanatozid) se folosesc în cazul semnelor de insuficiență cardiacă congestivă.

Bolnavii foarte febrili vor fi hipotermizați (pungi cu gheață pe regiunea axilară, inghinală, cervicală).

Antibioticele, dirijate în special împotriva bacililor gramnegativi, au rol limitat în terapia șocului, și mult mai mare în profilaxia sa.

Unle terapii medicamentoase, încă insuficient experimentate, par să fie

utile în șoc. Antiprotinazele (*Trasy-lol*) scad hiperpermeabilitatea capilară, streptokinaza și colagenaza ar putea liza microtrombii, acidul epsilon-aminocaproic și PAMBA limitează fibrinoliza excesivă, betablocatoarele (propranolol) scad PVC și cresc Po, arterial.

Șocul produs de bacterii grampozitive este de obicei mai ușor de tratat: perfuzii intravenoase masive și alfastimulatoare.

Profilaxia șocului este mult mai eficientă decât terapia sa. Ea constă în evitarea bacteriemiei la persoanele cu factori mari de risc. Tehnica chirurgicală antiinfecțioasă corectă (incizia și drenajul colecțiilor, spălături peritoneale în peritonite, debridări ale plăgilor anfractuose etc.), măsurile antiinfecțioase (asepsie, antibioticoprofilaxie scurtă și intensă) în explorările urologice și cardiovasculare sîngerînde, în cateterizări venoase prelungite, sînt principalele măsuri de profilaxie a șocului.

Pare realizabilă protecția de șoc prin vaccinarea cu un antigen comun enterobacterian a persoanelor cu factori mari de risc.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Christy J. H. — Treatment of Gram-negative shock, *Amer. J. Med.*, 1971, 50, 77.
- Hassen A. — Gram-negative shock, *Med. clin. N. Amer.*, 1973, 57, 1 403.
- Henneberg N., Stephan B. — Zur Therapie des schweren septischen Schock, *Golben Heften*, 1976, 16, 17.
- McCabe W. R., Kreger B. E., John M. — Type specific and crossreactive antibodies in Gram-negative bacteremia, *N. Engl. J. Med.*, 1972, 287, 261.
- Șuteu I. și colab. — Șocul, Ed. militară, București, 1973.

15.3. INFECȚIILE SISTEMICE DE ORIGINE UTERINĂ

Infecțiile *post-abortum* și cele *post-partum* au o importanță deosebită prin frecvența lor mare (actualmente sînt principala cauză de septicemie), etiologia variată, uneori mixtă aerobă-anaerobă, evoluția imprevizibilă (de la evoluție locală la cea sistemică gravă) și prin problemele speciale de terapeutică complexă care le pun.

Etiologia lor este *endogenă* — bacterii comensale genitale (tabelul 15.IV.), intestinale, urinare — sau *exogenă* — bacterii introduse prin instrumente, soluții, mîini, mai ales cu ocazia manevrelor abortive. Flora poate fi aerobă, anaerobă și deseori mixtă și rezistentă la multe antibiotice uzuale.

Unii factori auxiliari favorizează producerea de infecții grave: substanțele abortive administrate local sau pe cale generală și traumatismele uterine obstetrice, chirurgicale și mai ales cele abortive empirice.

Patogenia infecției este dominată de înfrîngerea capacității naturale de apărare locală antiinfecțioasă, prin pătrunderea unei mari cantități de bacterii în uter (de obicei mai mult de 10^5 microorganisme pe g de țesut sau ml de lichid biologic) și producerea de condiții favorabile aerobe și anaerobe de multiplicare a lor: prezența de cheaguri, resturi placentare și alte țesuturi devitalizate, suprafața mare de resorbție, tulburările circulatorii, edemul colului care împiedică drenajul.

Infecția rămîno, de cele mai multe ori, localizată endouterin. Uneori ea se extinde imprevizibil — lent, rapid sau fulminant — la întregul uter, parametru, peritoneu și poate determina șoc toxico-septic sau septicemie cu

Tabelul 15.IV.

Flora genitală feminină normală, rolul ei în infecțiile grave de origine uterină și antibioticele indicate

Cătelegre morfologice	Specii aerobe				Specii anaerobe			
	Microorganismul	Incidența în infecții	Antibiotice active		Microorganismul	Incidența în infecții	Antibiotice active	
			De elecție	Alternative			De elecție	Alternative
Coci grampozitivi	<i>Staphylococcus aureus</i>	+++	O, Ctx, M, (P), G	Cs, Cd, L, E, Ctx	<i>Peptostreptococcus</i> sp.	+++	P	Cd, L, C, E, T, Mz
	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (alb)	+	O, Ctx, M, G	Cs, Cd, L, E, Ctx	<i>Streptococcus microaerofil</i>	++	P	Cd, L, C, E, T, Mz
	<i>Streptococcus pyogenes</i> grupa A	++	P	Cs, Cd, L, E, Ctx	<i>Peptococcus</i> sp.	±	P	Cd, L, C, E, T, Mz
	<i>Streptococcus</i> grupa D (enterococ)	++	A(P)+G/K/S	Cs				
	<i>Streptococcus</i> grupa B, <i>viridans</i>	±	P	Cs, Cd, L, E, Ctx				
Coci gramnegativi	<i>Neisseria</i> sp. (nu <i>N. gonorrhoeae</i>)	—	P, A	T, G, K, Cs	<i>Veionella</i> sp.	±	P	T(Mz)
Bacili grampozitivi	<i>Lactobacillus</i> sp.	—	P	T	<i>Clostridium</i> sp.	+(++)	P	Cd, L, Mz, C, E
	<i>Corynebacterium</i> sp.	±	P	T, E	<i>Bifidobacterium</i> sp.	±	P, Cd	L, Mz, E, C, T
Bacili gramnegativi	<i>E. coli</i>	++	G, K	Ctx, Cs, A	<i>Eubacterium</i> sp.	±	P, Cd	L, C, Mz, E, T
	<i>Klebsiella-Enterobacter</i> sp.	++	G, K	Ctx, Cs, Co	<i>Actinomyces</i> sp.	±	P, Cd	L, C, Mz, E, T
	<i>Proteus</i> sp. indolnegativ	+	G, K	A, P, Co, Ctx				
	<i>Proteus</i> sp. indolpozitiv	+	G, K, Cb	T				
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	++	G, Cb	Co	<i>Bacteroides</i> sp. (<i>Ristella</i>)	+++	Cd, L, Mz	C, E, T (P-ureole tulpirii)
	<i>Acinetobacter</i> (<i>Mima</i> , <i>Moraxella</i>)	—(±)	G, K	A	<i>Fusobacterium</i> sp.	±	P, Mz, C	Cd, L, T
	<i>Haemophilus vaginalis</i>	—(?)	A, G	T, O, P				

Altele

Mycobacterium sp. (nu *M. tuberculosis*)
Candida sp. și alți fungi
Mycoplasma sp.
Trichomonas vaginalis

Mz

— ± — —

M = Meticilină
Mz = Metronidazol
U = Oxacilină
P = Penicilină G/V
S = Streptomycină
T = Tetracilină

Ctx = Cotrimoxazol (Septrin)
Cx = Cloxacilină
E = Eritromicină
G = Gentamicină
K = Kanamicină
L = Lineomicină

Legenda: A = Ampicilină
C = Cloramfenicol
Ca = Carbenicilină
Cd = Clindamicină
Co = Colistină (parenteral)
Cf = Cefalosporine

diverse metastaze la distanță (fig. 15.3. și 15.4). Unele mecanisme auxiliare agravează deseori evoluția: reactivitatea gravidei, hipovolemia (prin hemoragie sau șoc endotoxinic), coagularea intravasculară diseminată, fibrinoliza, hemoliza și insuficiența renală acută (prin toxicele abortive, toxinele bacteriene, șoc), tromboflebitole septice pelviene și gangrena uterină produse mai ales de infecțiile anaerobe.

Diagnosticul clinic este de obicei ușor, dar uneori pune probleme dificile. De foarte mare ajutor este constatarea unei manevre abortive recente sau anterioare care însă este deseori disimulată de bolnavă.

Infecțiile uterine localizate se traduc prin secreții vaginale sanguinolente de aspect variat — normal, închise la culoare, purulente sau fetide — însoțite uneori de manifestări infecțioase generale (febră, frison), variabile ca intensitate și de modificări constatate la examenul genital.

Evoluția ulterioară este variată și imprevizibilă. Ea se poate face spre vindecare. Alteori infecția persistă latent și progresează după 1-2 săptămâni — în doi timpi — spre septicemie, perioadă în care focarul uterin poate fi în mare parte sau total rezolvat, boala fiind întreținută de *tromboflebitele septice pelviene*. Depistarea acestor tromboflebite se poate face uneori direct prin examenul genital, dar mai frecvent ele sînt diagnosticate indirect, prin: etiologia anaerobă, existența unor virfuri febrile înalte intermitente, persistența febrei cu o stare generală relativ bună sub un tratament antibiotic corect, sau prezența de embolii septice pulmonare. Confirmarea se face, tot indirect, prin deservescența — de obicei promptă — produsă

de asocierea terapiei anticoagulante la antibioticoterapie.

Gangrena uterină — produsă mai ales de *Clostridium perfringens*, dar și de alte bacterii — poate fi greu de diagnosticat fără laparotomie. Ea este mai frecvent parțială — rareori masivă — favorizată de coagularea intravasculară localizată, nedecelabilă prin testele de laborator. Uterul este flasc, are zone de culoare modificată, devitalizate, secretă o cantitate redusă de lichid hemoragic, negricios, putrid. Uneori se evidențiază radiologic prezența de gaze în țesuturi.

Șocul toxico-septic și septicemia au aspectul clinic obișnuit.

Examenele bacteriologice ajută în cea mai mare măsură precizarea etiologiei și orientarea antibioticoterapiei. Colaborarea strânsă cu infecționistul și cu bacteriologul clinic este foarte indicată în toate cazurile grave.

Extrem de utile sînt *frotiurile colorate Gram sau cu albastru de metilen* care se fac din puroiul puncționat sau din conținutul uterin recoltat cu precauții de evitare a contaminării vaginale. Pentru aceasta se folosește speculul și un tampon de vată introdus, de preferat, printr-un tub de sticlă suficient de larg, steril, plasat în col. Mai bine, se examinează produsul de chiu-retaj. Examenul microscopic imediat dă informații calitative și cantitative asupra polinuclearelor și bacteriilor prezente. Suspiciunea de infecție anaerobă (sau mixtă), este dată de prezența unor bacili fusiformi, ramificați, sporulați, sau a unor bacterii care nu cresc deloc, sau doar parțial, pe mediile aerobe uzuale.

Culturile din resturile ovulare, din puroiul colecțiilor puncționate, din urină, trebuie făcute pe medii solide aerobe și anaerobe și apreciate calitativ și cantitativ. Cantitățile de bac-

terii mai mari de 10^5 pe gram de țesut sau lichid biologic indică, de obicei, infecții care nu pot fi rezolvate spontan sau doar prin golirea chirurgicală a uterului. Pentru izolarea bacteriilor anaerobe se iau măsuri stricte de evitare a contactului produsului patologic cu aerul: puroiul se aspiră fără aer în seringă, iar acul montat la seringă se înfige într-un dop de cauciuc, resturile ovulare și fragmentele de țesut se transportă imediat la laborator, preferabil în flacoane închise ermetic și cu atmosferă de CO_2 sau hidrogen.

Interpretarea rezultatelor bacteriologice amintite trebuie făcută prudent, deoarece există numeroase surse de eroare: contaminarea produsului examinat cu flora normală genitală, dificultățile de recunoaștere rapidă a bacteriilor cu rol patogen în cazul respectiv, precum și cele de cultivare și antibioticogramă a bacteriilor anaerobe.

Se efectuează și uroculturi cantitative (recoltate din mijlocul jetului sau prin puncție vezicală, și nu prin sondaj vezical) precum și obligator — câteva hemoculturi aerobe și anaerobe, înainte de administrarea antibioticelor. Izolarea unei bacterii din hemoculturile uzuale nu exclude și prezența altora, mai ales anaerobe, cu necesități nutritive speciale. Este indicat a presupune aproape întotdeauna și prezența anaerobilor, mai ales dacă există semne clinice sugestive (șoc, icter, hemoliză, secreții hemoragice negricioase, fetide, tromboflebite, gaze în țesuturi).

Examenele nespecifice de laborator și cele radiologice permit diagnosticarea complicațiilor (metastaze septice, hemoliză, dezechilibre metabolice, coagulare intravasculară diseminată, șoc etc.).

Terapia este complexă și trebuie bine individualizată și stadializată.

Asanarea chirurgicală a focarului uterin este necesară imediat, întotdeauna, cu excepția bolnavelor în șoc la care ea se amână până după deșocare. Simpla chiuretare a uterului este de obicei suficientă în infecțiile incipiente, strict localizate. Când infecția a depășit endometrul, se asociază antibioticoterapia cu penicilină G, preferabil anticipat cu câteva ore, și asociată cu metronidazol, cloramfenicol sau cotrimoxazol, antibiotice active și pe bacilii gramnegativi anaerobi nesporulați (*Bacteroides*) și cu kanamicină sau gentamicină.

Antibioticoterapia sistemică parenterală, intensă, bactericidă, „țintită” după indicații prezumtive sau precise, este indispensabilă în infecțiile regionale și sistemice (tabelul 15.II.). Fără a se putea recomanda scheme standardizate, se recomandă totuși folosirea de asocieri de 2—3 antibiotice active pe stafilococi rezistenți la penicilină G (oxacilină, cloxacilină, meticilină), pe bacilii gramnegativi aerobi (kanamicină, gentamicină) și pe bacilii gramnegativi anaerobi nesporulați (clindamicină, lincomicină, metronidazol, cloramfenicol, eritromicină, tetracilină, cotrimoxazol, eventual rifampicină). Penicilina G este antibioticul de elecție în infecțiile produse de *Clostridium perfringens*, streptococi (cu excepția enterococilor) și de stafilococi sensibili. Este recomandabil a se controla prin metode de laborator eficiența și eventuala nocivitate a antibioticoterapiei (NEI, NEB, dozare de antibiotice în sânge).

Gangrena uterină parculară poate fi tratată deseori cu penicilină G, în formele severe fiind necesară uneori histerectomia.

Sînt contraindicate chimioterapicele care nu produc concentrații sanguine suficiente: sulfametina, acidul nalidixic, nitrofurantoina. Streptomina și ampicilina sînt indicate — de obicei asociate între ele — doar în infecțiile enterococice.

Tromboflebitele septice pelviene, suspectate sau confirmate, se tratează prin asocierea la antibiotice a anticoagulantelor (începînd cu heparină și continuînd cu *Trombostop*, pe timp de 10—12 zile), fapt care ameliorează mult prognosticul și scurtează boala.

Terapia intensivă nespecifică de deșocare, de reechilibrare a multiplelor tulburări hidroelectrolitice, metabolice și de coagulare, corectarea anemiei prin transfuzii de sânge, furosemidul, hemodializa (preferabil precoce, „preventivă”) ș.a. sînt de cea mai mare importanță cînd au indicații precise. Corticoterapia, contraindicată în general, poate fi utilă — pe perioade scurte dar masiv — doar pentru tratamentul șocului.

Colecțiile periuterine, peritonita și gangrena uterină necesită tratament chirurgical urgent.

Profilaxia cea mai eficientă constă în evitarea manevrelor abortive septic. Deși orice avort este în esență septic, golirea la timp a uterului este de obicei suficientă pentru a favoriza lichidarea infecției.

Antibioticoprofilaxia este indicată în avorturile septic tratate tardiv, cele cu traumatisme locale fizice și chimice puternice, cele în care s-a asociat un abortiv pe cale generală, cele cu o floră bacteriană uterină foarte abundentă, cu hemoragie și anemie importantă și cele asociate cu infecții urinare. Travațiile prelungite sau ruptura prematură a membranelor, uneori operațiile cezariene, mai ales la parturiente cu ginecopatii anterioare, pot

constitui o altă indicație. Indicații speciale sînt infecțiile uterine, chiar ușoare, care apar la femei cu valvulopatii, proteze cardiace sau la bolnave imunodeprimato prin boli de fond (neoplasmă, ciroze, insuficiență renală etc.). sau iatrogen (corticoterapie, citostatică, iradiere). Profilaxia se poate face cu penicilină G asociată cu metronidazol, eritromicină sau cotrimoxazol, eventual asociată și cu kanamicină. În cazul intervențiilor chirurgicale, antibioticoprofilaxia se începe cu 1-3 ore înainte de actul operator. Durata profilaxiei nu trebuie să depășească 1-3 (5) zile.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Alessandrescu D. — Biologia reproducerii umane. Obstetrică normală și patologică, Ed. medicală, București, 1976.
- Cărunțu Fl. — Diagnosticul și terapia avortului septic. Probleme actuale de colaborare interdisciplinară, *Obstet. Gynec.*, 1976, 21, 359.
- Cărunțu Fl., Angelescu C., Predoviciu M. F. — Antibioticoterapia discontinuă în septicemiile cu poartă de intrare uterină. 43 cazuri studiate comparativ, *Med. internă (Buc.)*, 1978, 30, 319.
- Cărunțu Fl., Predoviciu M. F., Angelescu C. — Tromboflebitele septice pelviene din cursul septicemiilor de origine uterină. Probleme de diagnostic și terapie pe marginea a 6 cazuri, *Obstet. Gynec.*, 1978, 26, 33.
- Gibbs R. S. și colab. — Puerperal endometritis: a prospective microbiologic study, *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1975, 121, 919.
- Gorbach S. L. — Antibiotic therapy of obstetric and gynecologic infections, *Surg. clin. N. Amer.*, 1975, 55, 1 373.
- Josey M., Staggers S. P. Jr. — Heparintherapy in septic pelvic thrombophlebitis: a study of 46 cases, *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1974, 120, 228.
- Ledger W. J. — Infection in obstetrics and gynecology. New developments in treatment, *Surg. clin. N. Amer.*, 1972, 52, 1 447.

- Ledger W. J., Geo G., Lewis W. P. — Guidelines for antibiotic prophylaxis in gynecology, *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1975, 121, 1 038.
- Ledger W. J., Norman M. G., Lewis W. — Bacteremia on an obstetric-gynecologic service, *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1975, 121, 205.
- Neary M. P., Allen J., Okubadejo O. A., Payne D. J. H. — Preoperative vaginal bacteria and postoperative infections in gynecological patients, *Lancet*, 1973, 2, 1 291.
- Volculescu M. — Conduita terapeutică și profilactică în avortul septic, *Viața med. (Buc.)*, 1975, 22, 1.
- Wilkowske C., Hermans P. E. — Antimicrobial agents in the treatment of obstetric and gynecologic infections, *Med. clin. N. Amer.*, 1974, 58, 711.

15.4. ENDOCARDITELE INFECȚIOASE

Endocarditele infecțioase sînt o formă particulară de septicemii caracterizate printr-un focar infecțios primar unic (sau preponderent), situat la nivelul valvulelor cardiace, mai rar pe endocardul parietal, care întreține boala, neproducînd (sau doar în endocarditele acute) metastaze septice. Endarteritele (de exemplu, ale unei coarctării de aortă, canal arterial, fistule arteriovenoase) sînt corespunzătoare similare ale endocarditelor.

În funcție de reactivitatea organismului-gazdă și virulența agentului infecțios, se disting două tipuri de endocardite, cu unele particularități etiopatogenice, clinice și terapeutice. Diferențierea dintre aceste forme nu este întotdeauna foarte netă.

Endocarditele bacteriene subacute (endocardita lentă, boala Osler), cu mult cele mai frecvente, sînt produse de obicei de streptococi. Ele se caracte-

constitui o altă indicație. Indicații speciale sînt infecțiile uterine, chiar ușoare, care apar la femei cu valvulopatii, protozo cardiac sau la bolnavo imunodeprimato prin boli de fond (neoplasme, ciroze, insuficiență renală etc.). sau iatrogen (corticoterapie, citostatice, iradiieri). Profilaxia se poate face cu penicilină G asociată cu metronidazol, eritromicină sau cotrimoxazol, eventual asociate și cu kanamicină. În cazul intervențiilor chirurgicale, antibioticoprofilaxia se începe cu 1-3 ore înainte de actul operator. Durata profilaxiei nu trebuie să depășească 1-3 (5) zile.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Alessandrescu D. — Biologia reproducerii umane. Obstetrica normală și patologică, Ed. medicală, București, 1976.
- Cărunțu Fl. — Diagnosticul și terapia avortului septic. Probleme actuale de colaborare interdisciplinară, Obstet. Gynec., 1976, 21, 359.
- Cărunțu Fl., Angelescu C., Predoviciu M. F. — Antibioticoterapia discontinuă în septicemiile cu poartă de intrare uterină. 43 cazuri studiate comparativ, Med. internă (Buc.), 1978, 30, 319.
- Cărunțu Fl., Predoviciu M. F., Angelescu C. — Tromboflebitele septice pelviene din cursul septicemiilor de origine uterină. Probleme de diagnostic și terapie pe marginea a 6 cazuri, Obstet. Gynec., 1978, 26, 33.
- Gibbs R. S. și colab. — Puerperal endometritis: a prospective microbiologic study, Amer. J. Obstet. Gynec., 1975, 121, 919.
- Gorbach S. L. — Antibiotic therapy of obstetric and gynecologic infections, Surg. clin. N. Amer., 1975, 55, 1 373.
- Josey M., Stagers S. P. Jr. — Heparintherapy in septic pelvic thrombophlebitis: a study of 46 cases, Amer. J. Obstet. Gynec., 1974, 120, 228.
- Ledger W. J. — Infection in obstetrics and gynecology. New developments in treatment, Surg. clin. N. Amer., 1972, 52, 1 447.

Ledger W. J., Geo G., Lewis W. P. — Guidelines for antibiotic prophylaxis in gynecology, Amer. J. Obstet. Gynec., 1975, 121, 1 038.

Ledger W. J., Norman M. G., Lewis W. — Bacteremia on an obstetric-gynecologic service, Amer. J. Obstet. Gynec., 1975, 121, 205.

Neary M. P., Allen J., Okubadejo O. A., Payne D. J. H. — Preoperative vaginal bacteria and postoperative infections in gynecological patients, Lancet, 1973, 2, 1 291.

Voiculescu M. — Conduita terapeutică și profilactică în avortul septic, Viața med. (Buc.), 1975, 22, 1.

Wilkowske C., Hermans P. E. — Antimicrobial agents in the treatment of obstetric and gynecologic infections, Med. clin. N. Amer., 1974, 58, 711.

15.4. ENDOCARDITELE INFECȚIOASE

Endocarditele infecțioase sînt o formă particulară de septicemii caracterizate printr-un focar infecțios primar unic (sau preponderent), situat la nivelul valvulelor cardiace, mai rar pe endocardul parietal, care întreține boala, neproducînd (sau doar în endocarditele acute) metastaze septice. Endarteritele (de exemplu, ale unei coarctării de aortă, canal arterial, fistule arteriovenoase) sînt corespunzătoare similare ale endocarditelor.

În funcție de reactivitatea organismului-gazdă și virulența agentului infecțios, se disting două tipuri de endocardite, cu unele particularități etiopatogenice, clinice și terapeutice. Diferențierea dintre aceste forme nu este întotdeauna foarte netă.

Endocarditele bacteriene subacute (endocardita lentă, boala Osler), cu mult cele mai frecvente, sînt produse de obicei de streptococi. Ele se caracte-

rizează prin constituirea — aproape întotdeauna — a grefei bacteriene pe un endocard lezat anterior (endocardite reumatismale, sifilitice, traumatice, cardiopatii congenitale, ateroscleroză, cardiomiopatii obstructive, anevrisme ventriculare, implantări de proteze etc.). Proiectarea unui jet sanguin anormal (de obicei regurgitare prin insuficiență valvulară) pe endocard produce o endocardită trombotică nebacteriană, favorizată și de anumite alte stressuri: intervenții chirurgicale, fistule arteriovenoase, injecții repetate cu DOCA, altitudine mare, neoplasme (endocarditele marantice). Bacteriemiile minime tranzitorii produse cu ocazia masticăției, digestiei, extracțiilor dentare, chiuretajului uterin, explorărilor instrumentale urologice sau ale colonului, injecțiilor intravenoase septice (toxicomani), pneumoniilor, pot determina colonizarea bacteriană a trombilor aseptici, determinând apariția vegetațiilor septice. Unele particularități patogenice infecțioase (tabelul 15.V.) și neinfecțioase (tabelul 15.VI.) au importante replici terapeutice.

Boala evoluează lent, foarte necaracteristic, timp de mai multe săptămâni, diagnosticul fiind pus în medie la cca 2 luni de la început. Uneori se înregistrează recăderi în primele 2—3 luni după tratament prin sterilizare incompletă a vegetațiilor sau reinfecții cu aceeași bacterie, mai rar cu altele. Rupturile și cicatricile valvulare sînt relativ rare. Boala este deseori însoțită de diverse manifestări și complicații imunologice (prin complexe imune), datorite stimulului antigenic foarte prelungit. Metastazele septice sînt foarte rare.

Endocarditele bacteriene acute, mai rare dar mult mai grave, sînt metastaze septice pe valvule de obicei in-

demne, produse în cursul unor septicemii care determină și alte metastaze septice variate. Agentul etiologic obișnuit este stafilococul, dar sînt posibile și alte etiologii, rareori mixte (toxicomani). Rupturile și cicatricile aparatului valvular sînt frecvente. Boala începe de obicei printr-o septicemie gravă, determinarea endocardică evidențiindu-se ulterior, pe parcursul bolii.

Diagnosticul prezumtiv este clinic, criteriile fiind variate în funcție de tipul bolii. Manifestările clinice nu sînt dependente de etiologie.

Endocardita bacteriană subacută trebuie suspectată în orice febră neexplicabilă care durează mai mult de 7—10 zile la un bolnav valvular. Febra este moderată, continuă, uneori discontinuă. Alte elemente de suspiciune sînt împrejurările pasibile de a determina bacteriemii, decompensarea cardiacă nemotivată, degradarea progresivă a stării generale (astenie, inapetență, paloare, scădere ponderală etc.).

Manifestările cutanate sînt foarte sugestive, dar nepatognomonice. Peteșile (uneori cu centrul alb) cutanate, conjunctivale, mucoase, retiniene, pot apărea și în hemopatii, diverse vasculite, trichinoză, septicemii. Hemoragiile subunghiale „în așchie” pot exista și în trichinoză. Mai caracteristici, dar mai rari, sînt nodulii Osler situați în pulpa degetelor (eritematoși, sensibili) și leziunile Janeway (pete roșii-albastre, nedure-roase, pe palme și plante).

Suflurile cardiace sînt sugestive atunci cînd își modifică caracterul. Apariția unor embolii cerebrale, renale, pulmonare, arteriale periferice mărește mult suspiciunea.

Bolnavii au uneori artralгии, hipocratism digital și deseori spleno- și hepatomegalie.

Tabelul 15.V.

Particularități etiopatogenice infecțioase și repliciile terapeutice
corespunzătoare în endocardita bacteriană subacută

Etiopatogenie	Replici terapeutice
Este o septicemie (are: o poartă de intrare, un focar infecțios cu bacteriemie inițială mică și tranzitorie, focar septic de întreținere cu bacteriemie persistentă, evoluție aciclică, progresivă).	Terapia antibacteriană are rolul precumpănitor.
Imunitatea nu joacă un rol favorabil, uneori putând avea chiar efecte nefavorabile (depunere de complexe imune)	Imunoterapia nu are rost. Rareori sînt utili corticosteroizii.
Există unele particularități: — Are un singur focar infecțios de întreținere a bolii: vegetațiile valvulare sau parietale infectate.	Asanarea medicală sau chirurgicală a focarului valvular de întreținere este obiectivul esențial.
— Vegetațiile sînt avasculare, permeabile la antibiotice dar nu la fagocite care doar ele pot lichida bacteriile restante.	Terapia antibacteriană este posibilă, dar trebuie să fie bactericidă, prelungită.
— Agenții etiologici sînt foarte variabili ca tip și sensibilitate la antibiotice de la un bolnav la altul și ca incidență globală de-a lungul anilor. Aspectul clinic nu variază cu etiologia de cele mai multe ori.	Diagnosticul bacteriologic prin hemocultură și antibiograma amănunțită (CMI, CMB) sînt de cea mai mare importanță pentru „țintirea” terapiei.
— Actualmente încă predomină cocci gram-pozitivi sensibili sau moderat sensibili la penicilină G sau ampicilină.	Penicilina G în doze mari este principalul antibiotic eficace în marea majoritate a cazurilor.
— Asocierea penicilinei G cu oligozaharide (streptomycină) sau aminoglicozide (kanamicină, gentamicină) are deseori efect sinergic pe enterococi și streptococi alfa-hemolitici (<i>viridans</i>).	Asocierea streptomicinei/kanamicinei/gentamicinei poate crește eficiența terapiei în endocarditele cu enterococi sau streptococi alfa-hemolitici.
— Se înregistrează o creștere lentă a incidenței endocarditelor produse de agenți foarte rezistenți la antibiotice: stafilococi și bacili gramnegativi enterali (mai ales <i>Pseudomonas aeruginosa</i>); fungi.	Sînt necesare antibiotice variate, noi, dar care sînt toxice și dificil de manevrat, greu de suportat de bolnav, scumpe.
— Continuă să existe o proporție variabilă de endocardite infecțioase cu hemoculturi negative, cele mai multe fiind — se pare — streptococice.	Cele mai multe endocardite cu hemoculturi negative răspund la penicilină sau ampicilină + aminoglicozide, puține răspunzînd (foarte nesatisfăcător) la tetraciclină, cloramfenicol, droguri antifungice.
Endocarditele bacteriene sînt boli cu frecvență în creștere, foarte grave și variate de la caz la caz, cu complicații imprevizibile, în care problema infecțioasă este primordială.	Randamente maxime se pot obține doar prin colaborarea strînsă între specialistul internist, infecționist, bacteriolog și chirurg, în centre special dotate și antrenate.

Tabelul 15.VI.

Particularități patogenice neinfecțioase și replicele terapentice
consecutive în endocardita bacteriană subacută

Patogenie	Replică terapeutică
Este o boală a întregului organism, cu determinări și complicații variate cardiovasculare și extracardiace, manifestate ca tulburări funcționale reversibile sau ca leziuni definitive sau progresive. Aceste manifestări neinfecțioase, para- sau postinfecțioase (imunologice) pot compromite în măsură variabilă rezultatele terapiei antibacteriene.	Este imperios necesară <i>tratarea tuturor insuficiențelor</i> (circulatorii, renale), <i>dezecchilibrelor</i> (hidroelectrolitice, acidobazice, metabolice), <i>proceselor imunologice nocive</i> , complicațiilor de orice natură ivite în cursul bolii.
Bolnavii pot avea <i>independent de endocardita actuală tulburări funcționale sau organice preexistente</i> , consecutive vârstei, unor boli cronice anterioare sau unor boli asociate actuale.	<i>Depistarea și remediarea terapeutică a tulburărilor independente de endocardita actuală</i> cresc apreciabil șansele de vindecare.
Terapia necesară — complexă și uneori invazivă, agresivă — implică unele <i>fenomene morbide iatrogene</i> : flebite iritative sau infecțioase prin catetere intravenoase, abcese fesiere sterile sau septice, determinări toxice renale, hematologice, neurologice, hepatice sau alergice determinate de antibiotice, intoxicații cu cardiotonice, tulburări hidroelectrolitice induse de diuretice sau cantități exagerate de penicilină potasică etc.	<i>Profilaxia și terapia incidențelor și accidentelor iatrogene</i> este foarte importantă în crearea posibilităților de continuare a terapiei intense pe toată lungă perioadă necesară și în creșterea proporției de vindecări.
Ponderea cauzelor de mortalitate prin <i>procese care nu țin direct de infecția endocardică este în creștere</i> , paralel cu scăderea mortalității datorite direct infecției, obținută prin ameliorarea continuă a terapiei antibacteriene.	Alături de terapia antibacteriană, <i>terapia tuturor tulburărilor nelegate direct de infecții</i> poate crește semnificativ randamentul terapeutic.

Probleme foarte grele de diagnostic pun formele afebrile (endocarditele terminale frecvente ale neoplazicilor, cele ale bonavilor parțial tratați), cele fără sufluri cardiace (unele endocardite parietale, ale cordului drept, ale bătrînilor, cele din cursul fistulelor arteriovenoase), cele ale copiilor mai mici de 2 ani (au manifestări confuze), precum și cele cu hemoculturi negative.

Endocarditele apărute după intervenții chirurgicale cardiace sînt produse mai ales de stafilococi, *Pseudomo-*

nas aeruginosa și mai rar de *Candida*. Ele apar uneori precoce postoperator (primele zile, pînă la 1—2 luni), sînt severe și iau un aspect mai mult acut. Alteori ele apar tardiv (după 2—3 luni—5 ani), sînt produse de obicei de streptococi și iau aspectul clasico subacut. Febrele postoperatorii cu hemoculturi constant negative sînt uneori greu de diferențiat de sindromul postlezare cardiacă (postpericardotomie, postcomisurotomie, postinfarct mio-cardio numit și sindromul Dressler) cu etiopatogenie obscură, probabil imu-

nologică. Sugestivă este prezența pericarditei aseptice, pneumoniei, pleureziei, poliartritei, durerilor abdominale. Boala apare la zile, săptămâni sau luni după intervenție, uneori recidivează și are o evoluție lungă de 1—6 săptămâni. Sindromul posttransfuzional (mononucleozic, cu virus citomegalic) se manifestă prin febră și mononucleoză periferică, la care se pot adăuga erupții, icter hepatocelular, hemoliză, trombocitopenie, pneumonie, miocardită, pericardită, splenomegalie.

Endocarditele subacute trebuie diferențiate de unele boli febrile neinfecțioase rare însoțite de manifestări cardiovasculare: endocarditele trombotice nebacteriene, mixomul atrial, tumorile miocardului, sindromul postcardotomic, boala Liebman-Sacks, reumatismul cardiac evolutiv, tromboflebitele, anevrismul aortic disecant cu insuficiență aortică acută.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut și cu alte boli infecțioase febrile prelungite (tuberculoza, infecțiile urinare, supurațiile profunde, bruceloza etc.), precum și cu boli febrile neinfecțioase prelungite (neoplasme, hemopatii și limfoame maligne, boli de țesut conjunctiv, angeite, granulomatoze, febre periodice, endocrine, neurologice, medicamentoase etc.).

Endocarditele bacteriene acute au toate manifestările septicemiilor comune, suspiciunea de însămânțare valvulară fiind sugerată de apariția unor sufluri care se modifică rapid și a unor hemoculturi persistent pozitive sub terapie antibacteriană.

Endocarditele bacteriene se pot însoți de variate complicații, unele apărând tardiv chiar sub un tratament etiologic eficient: embolii în rinichi, splină, creier, extremități, plămân, mezențier, insuficiență cardiacă — acută sau progresivă ireductibilă — prin mio-

cardită sau mutilări valvulare, anevrisme micotice, manifestări imunologice (febră, poliartralgii, glomerulonefrită cu insuficiență renală, determinări pulmonare etc.). Tratamentul etiologic foarte intens poate duce și el la complicații variate (flebite, necroze musculare, leziuni renale, febră medicamentoasă, erupții etc.).

Investigațiile nespecifice de laborator pot sprijini suspiciunea clinică. Semnul cel mai important este hematuria microscopică. De mai mică importanță sînt: testele nespecifice de inflamație (VSH, proteina C reactivă, creșterea gamaglobulinelor), anemia, azotemia, procentajul crescut de celule reticulare în singele periferic, testele imunologice (factorul reumatoid, scăderea complementului seric).

Hemocultura este investigația capitală pentru diagnostic și conducerea corectă a terapiei. Trebuie recoltate 5—6 hemoculturi înainte de aplicarea oricărui antibiotic, sau după cel puțin 2—3 zile de la întreruperea acestora, pe medii îmbogățite, aerobe, cu atmosferă de CO₂ (vezi subcap. Septicemiile). Recoltarea hemoculturilor se face din venele periferice (singele arterial nu crește randamentul diagnosticului) la orice oră, în decurs de 1—3 zile, deoarece bacteriemia este de obicei continuă. În cazul izolării unor bacterii saprofite (difteroizi, stafilococi albi etc.), rolul lor etiologic poate fi sprijinit prin izolarea repetată a aceluiași agent și prin reacția de aglutinare de către serul bolnavului, în titru ridicat. Hemoculturile cantitative sînt utile în evaluarea prognosticului endocarditelor acute.

Hemoculturile rămîn negative în 10—20% din endocarditele infecțioase, randamentul lor putînd fi crescut prin diverse metode. Unele dintre aceste endocardite sînt produse de fung

(hemoculturi pe mediul Sabouraud), *Coxiella burnetii* (inocularea singelui la cobai și reacții serologice cu antigenul respectiv), bacterii foarte alterate de tratamente antibiotice (repetarea hemoculturilor după mai multe zile de la întreruperea antibioticelor), bacterii anaerobe (hemoculturi anaerobe), sau de bacterii cu perete deficitar, forme L (medii glucozate hipertone, hemoovoculturi), clamidii. Cea mai mare parte din endocarditele cu hemoculturi uzuale negative rămân însă definitiv cu etiologia neprecizată, iar prognosticul lor este mai nefavorabil decât al celor produse de bacterii cunoscute.

Terapia endocarditelor infecțioase este de lungă durată, complexă, medicochirurgicală, trebuie condusă după criterii bacteriologice, controlată ca eficiență. Ea este posibil periculoasă și este costisitoare. Rezultate optime în această boală, care are încă un prognostic imediat și tardiv grav, se pot obține doar în unitățile bine dotate și antrenate.

Terapia etiologică este esențială, iar prognosticul depinde în cea mai mare parte de etiologie. Această terapie trebuie să fie țintită, bactericidă și suficient de prelungită pentru a asigura sterilizarea totală a vegetațiilor. În linii mari ea urmează aceleași principii teoretice și practice ca la septicemii.

Etapele terapiei antibacteriene trebuie să satisfacă anumite cerințe optimale, sau — doar în cazuri excepționale — unele condiții minimale care nu asigură însă un randament de aceeași calitate (tabelul 15. VII.).

Alegerea antibioticelor se face în funcție de etiologie din rândul celor bactericide, în special peniciline (penicilina G, ampicilina) și/sau oligozaha-

ride/aminoglicozido. Antibioticele bacteriostatice (cloramfenicol, tetraciclină, eritromicină) dau rezultate mult mai slabe, ele fiind utilizate doar în cazuri rare de alergie ireductibilă la peniciline și atunci aplicate pe perioade mai prelungite. În endocarditele produse de enterococi, streptococi *viridans* rezistenți la antibiotice, bacili gramnegativi enterali și fungi, asocierile sinergice de antibiotice sînt indispensabile. Antibiotograma orientativă difuzimetrică nu este suficientă, trebuind să fie determinate CMI și mai ales CMB ale antibioticelor izolate și ale asocierilor (incluzînd și antibioticele la care bacteria este rezistentă la testarea izolată, dar care pot fi totuși active în asocieri). Terapia inițială (înainte de pozitivarea hemoculturilor) și în cazurile cu hemoculturi persistent negative se face ca pentru enterococ și va fi eventual modificată ulterior în caz de eșec.

Nu se va renunța pripit la peniciline care sînt antibioticele de elecție în cele mai multe cazuri.

Calea de administrare preferabilă este cea intravenoasă, prin injectare lentă, în perfuzii scurte sau prelungite. La bolnavii cu vene nesatisfăcătoare se poate introduce prin puncție un cateter în vena subclavie, prin care se fac perfuzii discontinue de antibiotice, introducînd la sfîrșitul fiecăreia 1—2 ml heparină cu 50—100 U.I./ml și obturînd apoi steril orificiul extern. Îngrijirea atentă a locului punționat (pansamente, aplicații de clorhexidină, neomicină) permite menținerea îndelungată a cateterului fără complicații. Calea intramusculară este inferioară deoarece este greu de suportat și produce deseori — în administrările foarte prelungite necesare — noduli, hematoame și necroze aseptice cu resorbție inegală sau foarte

Tabelul 16.VII.

Etapele antibioteoterapiei în endocarditele bacteriene. Cerințe generale optimele și minimele

Etapa	Cerințe optimele	Cerințe minimele*
Diagnosticul de boală și etiologie	Cliale, confirmat bacteriologic prin hemoculturi corecte aerobe și anaerobe, eventual inoculare de singe la cobai pentru izolarea rikettsiilor (în caz de hemoculturi negative), culturi pentru fungi, reacții serologice pentru <i>Coxiella burnetii</i>	Clinic, susținut bacteriologic prin hemoculturi corecte aerobe.
Evaluarea complexă a bolnavului	Examenul clinic complet, explorarea funcțională a rineluiului (clearance de creatinină), a ficatului ș.a.m.d.	Examenul clinic complet, explorarea principalelor funcții
Terapia antibacteriană și alegerea antibioticelor. — Terapia inițială (bazată pe un diagnostic etiologic prezumtiv) — Terapia de întreținere (bazată pe studierea sensibilității la antibiotice a bacteriei)	Studierea amănunțită a sensibilității la antibiotice (bacteriostază și bactericidie) a bacteriei izolate, determinarea OMI și OMB la penicilină G, ampicilină, streptomycină, kanamicină, gentamicină și studierea efectului asocierilor betalaetamino + aminoglicozide	Antibiograma difuzimetrică în suprafață a tulpinilor izolate din hemoculturi, cu testarea orientativă a acțiunii bactericide
Controlul eficienței terapeutice	Clinic	Febra, starea generală, embolii, peteșii, insuficiența cardiacă etc.
	Nespecific	VSII, dozarea hemoglobinei, depistarea hematuriei etc.
	Laborator	Determinarea NEI și NEB (diluția maximă de ser care inhibă/ucide bacteria etiologică) prin metoda diluțiilor. NEB trebuie să fie de minimum 8—16, maximum 128, timp de coa 8—12 ore/zi
	Specific	Determinarea NEI și NEB prin metoda orientativă difuzimetrică în suprafață. NEI trebuie să fie de minimum 8—16

* Condițiile minime vor fi cel mai rar folosite, deoarece ele nu elimină în suficientă măsură orecurile, incidentele și accidentele evitabile prin aplicarea condițiilor optimele în unități specializate.

(continuare) Tabelul 15.VII.

Etapa			Cerințe optimale	Cerințe minimale*
Controlul nocivității antibioticelor	Olinic		Diureza, acuitatea acustică etc.	Diureza, acuitatea acustică etc.
	Laborator	Nespecific	Coeficientul de epurare (<i>clearance</i>) al creatininei, ureea sanguină și urinară, examenul sumar de urină	Ureea sanguină, examenul sumar de urină, creatinina sanguină
		Specific	Dozarea precisă a antibioticelor toxice în ser. Nu trebuie depășite concentrațiile periculoase; streptomicina 60—70 $\mu\text{g/ml}$, kanamicină 30—40 $\mu\text{g/ml}$, gentamicină 10—12 $\mu\text{g/ml}$.	Aprecierea semicantitativă a concentrațiilor sanguine de antibiotice (streptomicină, kanamicină, gentamicină) prin metoda difuzimetrică simplificată, sau măcar distanțarea prizelor de antibiotice (în caz de insuficiență renală) în funcție de ureea sanguină sau, mai bine, de <i>clearance</i> -ul creatininei după tabele speciale
Asocierea altor terapii	Medicale		Terapia insuficienței cardiace, renale, tulburărilor metabolice etc.	Terapia insuficienței cardiace, renale, anemiei etc.
	Chirurgicale		Centre specializate de chirurgie cardiacă	Transferul în centre specializate

scăzută a antibioticelor. Ea poate fi folosită în administrări alternative cu cea intravenoasă. În cazul streptococilor sensibili la peniciline, se poate folosi și calea orală cu penicilină V, pe nemincate (cuplare cu proteinele, serice 55%), sau mai bine cu ampicilină (cuplare proteinică 18%) și mai ales cu amoxicilină (cuplare serică 17% și concentrații serice duble), ținând seama că fracțiunea cuplată proteic este inactivă. Adăosul la peniciline (și cefalosporine) de probenecid (2 g/24 ore) sau penicilină V (2 000 000

— 3 000 000 U.I./24 ore) crește apreciabil concentrațiile sanguine de antibiotic (cu 25—100%) pe perioade mai lungi.

Dozele de antibiotice vor fi destul de mari pentru a asigura concentrații bactericide situate între 4—128 mai mari decât CMB (niveluri de eficiență bacteriocidă — NEB — de 4—128). În cazul enterococilor (poate și într-al altor bacterii) se vor evita concentrații exagerate de penicilină și mai ales de ampicilină care pot avea o eficiență inferioară celor medii (efectul

Eagle). Se va ține seama de starea funcției renale pentru antibioticele cu principală cale de eliminare urinară.

Intervalele dintre administrări vor fi alese ca la septicemii. Antibiotico-terapia discontinue bactericidă intravenoasă, cu realizarea zilnică a 2 perioade de 4—5 (6) ore de NEB corespunzătoare, s-a dovedit a fi deosebit de eficace, controlabilă, ușor de aplicat și de suportat de către bolnav și lipsită de complicații și incidente, cel puțin în endocarditele bacteriene subacute, poate și în cele acute în care însă mai trebuie verificată. Gentamicina este bactericidă în câteva minute de contact, iar penicilinele în 2—3 ore, astfel încât concentrațiile bactericide intermitente sînt justificate.

Controlul eficienței terapiei, de cea mai mare importanță în adaptarea unei scheme optime pentru fiecare caz, se face în primul rînd prin determinarea NEI și NEB în ser, urmărindu-se realizarea nivelurilor de eficiență amintite. În cazul folosirii aminoglicozidelor la bolnavi cu diferite grade de insuficiență renală, se vor face și dozări de concentrații absolute de antibiotice în ser, pentru a evita efectele toxice.

Durata terapiei este greu de stabilit. În orice caz, ea va fi lungă, de 4—6 săptămîni, variind în funcție de etiologie, domeniu în care s-au făcut unele scheme pe bază empirică cumulativă.

În endocarditele produse de coci grampozitivi foarte sensibili la peniciline s-au obținut rezultate bune cu tratamente scurte, de 2 săptămîni.

Întreruperea tratamentului se face brusc, fără a scădea dozele progresiv.

Criteriile de vindecare sînt variate, dar în mare parte nesatisfăcătoare. Febra scade și starea generală se amelio-

rează de obicei în câteva zile, uneori chiar în cazul tratamentelor doar parțial eficiente. Alteori, chiar în cursul unor tratamente corecte, febra poate scădea tîrziu sau poate reapare, produsă fiind de necrozele musculare de la locul injecțiilor și flebitelor de cateter, sau chiar de antibiotice. VSH se normalizează lent, uneori abia după terminarea terapiei. Anemia, azotemia, emboliile dispar de obicei treptat, dar uneori se pot prelungi mai mult. Hemoculturile de control sînt indicate în toate cazurile care nu răspund satisfăcător, precum și eventual la 1—2 luni după întreruperea tratamentului.

Planul general al terapiei etiologice este cel descris mai jos.

Terapia inițială este aplicată imediat după diagnosticul clinic și recoltarea hemoculturilor, fără a aștepta rezultatul lor. În cazul endocarditelor subacute se începe de obicei cu penicilină G asociată cu streptomycină / kanamicină / gentamicină, asociere activă în cele mai multe cazuri, dată fiind incidența preponderantă (peste 80%) a streptococilor. În cazul endocarditelor acute se începe cu antibiotice alese în funcție de etiologia prezumtivă stabilită pe criterii clinice, epidemiologice și de laborator, ca la septicemii, în general îndreptîndu-ne împotriva stafilococilor și coliformilor.

Terapia de întreținere poate fi identică cu cea inițială în cazul unui răspuns clinic și de laborator satisfăcător, mai ales în cazul unei corespondențe juste între bacteria izolată ulterior și schema terapeutică inițială, dar și în cazul endocarditelor cu hemoculturi negative. Ea va fi însă modificată în cazul necorespondenței sale cu antibiograma bacteriilor semnificative izolate ulterior din hemocultură, atunci

cînd NEB seric este nesatisfăcător, în cazurile cu hemoculturi negative în care nu se obține o ameliorare clinică netă în 5—7 (10) zile de tratament intens, precum și în cazul apariției unor efecte adverse ale antibioticelor utilizate.

În toate cazurile de asocieri de antibiotice, acestea vor fi administrate separat, amestecul lor în aceeași seringă sau flacon putîndu-le inactiva.

Antibioticoterapia este în esență similară în endocarditele subacute și acute, cu deosebirea principală că în ultimele trebuie luate măsuri suplimentare riguroase de asanare, medicală și eventual chirurgicală, a focarului infecțios primar și a metastazelor septice. Tabelul 15. VIII. conține unele date de orientare generală a terapiei antibacteriene, utile pentru alegerea antibioticelor la care trebuie determinate CMI și CMB, precum și pentru selectarea lor generală terapeutică în cazul unor indicații date de identificarea bacteriologică provizorie sau definitivă, în lipsa posibilităților de studiere amănunțită a antibioticelor izolate și asociate. În tabelul 15. IX. sînt expuse unele scheme terapeutice orientative în funcție de CMI a bacteriei respective la penicilina G, principalul criteriu pentru cele mai multe endocardite.

La bolnavii alergizați la peniciline se poate încerca cu prudență, eventual sub protecție de 100—200 mg hemisuccinat de hidrocortizon, o desensibilizare rapidă: injectare intradermică la 1—2 ore de cantități crescînde de cîte 10 ori (0,01—0,1... 10—100—1 000 U.I.) de penicilină G și apoi — în cazul absenței reacțiilor locale și generale — injectarea intravenoasă în perfuzie, la 20—30 min. interval, de 1—10... 1 000—100 000—1 000 000 U.I. Cu rezultate inferioare, penicili-

nele pot fi înlocuite în endocarditele cu streptococi cu cefalotină (există uneori sensibilizare încrucișată cu penicilinele!), eritromicină, cotrimoxazol, iar în cele cu stafilococi cu lincomicină/clindamicină, toate în diferite asociații.

În afara tratamentelor etiologice este necesară uneori asocierea și a altor terapii. Dieta este completă, desodată în insuficiența cardiacă unde se vor adăuga cardiotonice și diuretice. Anemia importantă (sub 8 g hemoglobină/100 ml) va fi corectată cu transfuzii de masă eritrocitară. Fero-terapia este inactivă în cursul infecției și are efect proinfecțios. Tromboflebitele vor fi prevenite prin îngrijirea atentă a cateterelor permanente care vor fi imediat suprimate în cazul oricărei inflamații locale sau a febrei inexplicabile, făcîndu-se frotiuri bacteriologice și culturi din extremitatea lor proximală. Flebitele superficiale vor fi tratate local (comprese reci, aplicații de *Lasonil*). Anticoagulantele vor fi folosite doar în indicații majore (proteze valvulare, cardiopatii spontan emboligene, tromboflebite profunde), deoarece ele cresc riscul de embolii în cardiopatiile neembolizante și de hemoragii, mai ales cerebrale.

Insuficiența renală, uneori asociată, va fi tratată prin ajustarea corespunzătoare a antibioticelor, dietă, echilibrare hidroelectrolitică și acidobazică, diuretice, anabolizante etc.

Corticoterapia este contraindicată, cu excepția existenței unor fenomene clinice imunologice importante (febră persistentă, pericardită aseptică, artralгии, glomerulonefrită difuză progresivă, determinări pulmonare etc.), însoțite de teste de laborator (scăderea complementului seric, prezența de autoanticorpi tisulari, factor reuma-

Tabelul 15.VIII.

Clasificarea generală terapeutică a principalilor agenți etiologici ai endocarditelor infecțioase

Caractere decisive de sensibilitate la antibiotice	Caractere		Agenți infecțioși	Incidență		Evoluție	Terapie de elecție/alternativă	Riscuri ale terapiei	Rezultate
	morfotinetoriale	de cultivare		actuală	tendință				
Constant sensibili la penicilină G	Coci gram-pozitivi	aerobi	Streptococi beta-hemolitici grupa A Pneumococi	±	→	acută, sub-acută	P/A	+	Foarte bune
		anaerobi	Peptostreptococi	±	→	acută, sub-acută, sub-acută	P/A	+	Foarte bune
	Bacili gram-pozitivi	aerobi sau anaerobi	Corinebacterii (unele)	±	↗	subacută	P/A	+	?
	Bacili gram-negativi	anaerobi	Fusobacterii	±	→	acută, sub-acută	P/A	+	Bune
									?
Sensibili sau moderat sensibili la penicilină G	Coci gram-pozitivi	aerobi	Stafilococi penicilazonegativi	±	↗	subacută, acută	P/A	+	Bune
	Coci gram-negativi	aerobi	Gonococi	±	↗	acută, sub-acută	P/A	+	Bune
	Coci gram-pozitivi	aerobi	Streptococi alfa-hemolitici (<i>viridans</i>)	++	→	subacută	A/P + S/K/G	++	Bune-mediocre
			Unii streptococi grupa D (<i>S. bovis</i>)	++	→	subacută	A/P + S/K/G	++	Bune-mediocre
Rezistenți la penicilină G, dar sensibili la asocierea acestora (sau mai bine a ampicilinei) cu streptomycină, kanamicină sau gentamicină	Coci gram-pozitivi	aerobi	Cei mai mulți streptococi grupa D (enterococi / streptococi fecali)	+	→	subacută	A/P + G/K/S	++	Mediocre

Rezistenți la penicilină G, sensibili la oxaci- lină sau meticilină	Coci gram- pozitivi	aerobi	Stafilococi pe- nicilinazopo- zitivi	±	→	acută, sub- acută	O, Cx, M	+	Mediocră
Rezistenți la penicilină G. Variat sensibili la kanamicină, gentami- cină, ampicilină, car- benicilină, cotrimoxazol	Bacili gram- negativi	aerobi	Enterobacte- riacee (coliba- cili, protei, kleb- siele, <i>Serratia</i> etc.). Bacili piocianici	±	↗	acută, sub- acută	G/K/A/Co (Ctx)	++	Mediocră
Sensibili doar la clin- damicină, lincomicină, metronidazol, eritro- micină, cloramfenicol, tetraciclină, uneori la cotrimoxazol, rar la pe- nicilină G	Bacili gram- negativi	anaerobi	<i>Bacteroides</i> <i>fragilis</i>	±	↗	acută, sub- acută	To/G+ +Cb+Co	++	Slabe
Sensibili doar la tetra- ciclină și cloramfenicol	Rickettsii	inoculare la cobai	<i>Coxiella burneti</i>	±	→	subacută, cronică	Cd/L/C/E/ T/Mz	+	Slabe
Variat sensibili doar la droguri antifungice	Fungi	medii speciale	<i>Candida alb-</i> <i>cans</i> <i>Aspergillus</i>	±	↗	subacută, cronică	AB și/sau F	++	Foarte slabe (nule, fără excizia val- vulelor)

Legendă — Antibiotice (prezentați):

A — ampicilină, amoxicilină
AB — amloxacilină B
C — cloramfenicol
Cx — cloracilină
Cb — carbenicilină
Cd — clindamicină
Co — colistină

Ctx — cotrimoxazol (Septrin)
E — eritromicină
F — 5-fluorocitorină
G — gentamicină
K — kanamicină
L — lincomicină

M — meticilină
Ms — metronidazol
O — oxacilină
P — penicilină G/V
T — tetraciclină
To — tobramicină

Tendință a incidenței:
→ staționară
↗ în creștere
↘ în scădere

Tabelul 15.IX.

Scheme orientative de antibioticooterapie a endocarditelor
renală normală

Nr.	Agent etiologic	Antibiotice	Doză pe 24 ore		Mod de administrare	Inter- val între doze (ore)	Durată (săptămă- ni)	Observații
			Adulți (U.I. — mg-g)	Copii (U.I. — mg/kiloozp)				
1.	<i>Streptococcus pyogenes</i> grup A <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> CMI de Penicilină G ≤ 0,02 U.I./ml	Penicilină G	8(4) mega U.I.	200 000— 300 000 U.I.	perfuzii i.v. (în soluții saline/ glucozate) de 2 ore	6	3—4(2)	La tratamentele o- rale controlul NEI și NEB este obli- gator
		sau			sau de 4 ore	12		
		Amoxicilină	2 g	50—100 mg	sau (mai puțin recomandabil) i.m. (eventual alternativ cu i.v.)	6		
		sau			p.o. în 4 prize egal distan- țate sau 4 prize cuplate (orele 6, 8, 18, 20)	6		
		Ampicilină sau	3 g	100—200 mg	idem	idem		
		Penicilină V	12(6) mega U.I.	300 000—400 000 U.I.	idem, pe ne- mncate	idem		
2.	<i>Streptococcus viridans</i> <i>Streptococcus</i> sp. nehemoliti CMI de Penicilină G 0,01— 0,1 U.I./ml (sensibili)	Tratamentele p.o. vor fi aso- ciate cu Probenecid	2 g	10 mg	p.o.	6		
		Ca la	Nr. 1.,	la nevoie în	doze mai	mari	4	Idem

3.	<p><i>Streptococcus viridans</i> <i>Streptococcus</i> sp. nehemolitic <i>Streptococcus faecalis</i> (grupă D, enterococ) Unele tulpini rare de: <i>Peptostreptococcus</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> CMI de Penicilină G > 0,1—1 U.I./ml (rezistenți) Hemoculturi negative (scheme minime)</p>	<p>Penicilină G Ampicilină sau Amoxicilină asociate cu Streptomycină sau Kanamicină</p>	<p>12—20 (40) mega U.I. 6—8—12 g 3 g 2 g (14—21 zile), apoi 1 g 30 mg (5—7 zile) apoi 15 mg/kg</p>	<p>300 000—600 000 U.I. 200—400 mg 150—250 mg 20—40 mg 15 mg</p>	<p>Ca la Nr. perfuzie i.v. (proaspăt preparată în soluții saline neutre), i.m., p.o. ca la Nr. 1. p.o. ca la Nr. 1. i.m. i.m., i.v. în perfuzii în soluție salină/glucozată</p>	<p>1. 6 (12) 6 (12) 8 (12) 8—12</p>	<p>5—6</p>	<p>Idem Studierea sinergiei eventuale dintre peniciline și oligozaharide / aminoglicozide este foarte utilă. Se evită concentrațiile serice excesive (efectul Eagle). Monitorizarea funcției renale.</p>
4.	<p><i>Streptococcus faecalis</i> (cele mai multe tulpini) CMI de Penicilină G 1—6 U.I./ml Hemoculturi negative (scheme preferabile)</p>	<p>Ca la În locul streptomisinei/kanamicinei, mai bine</p>	Nr. 3.,	la nevoie în	doze mai	mari	<p>5—6</p>	<p>Idem Efectul sinergic al penicilinelor cu oligozaharide/aminoglicozidele va fi testat <i>in vitro</i> și <i>in vivo</i> chiar atunci când tulpina este rezistentă la antibioticele testate izolat</p>
		Gentamicină	5mg/kilcorp	3—5 mg	i.m., i.v. lent	12		
5.	<p><i>Staphylococcus aureus</i>, epidermidis CMI de Penicilină G < 0,1 U.I./ml (sensibili)</p>	<p>Penicilină G asociată cu Probenecid</p>	<p>12—16—20 mega U.I. Ca</p>	<p>400 000—500 000 U.I. la</p>	<p>Ca la Nr. Nr.</p>	<p>1. 1.</p>		<p>Controlul NEI și NEB este extrem de util.</p>

(continuare) Tabelul 15.IX.

Nr.	Agent etiologic	Antibiotice	Doză pe 24 ore		Mod de administrare	Inter- val între doze (ore)	Durată (zile/ săptăm. min.)	Observații
			Adulti (U.L.- mg-g)	Copii (U.L.- mg/kgcorp)				
6.	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>epi- dermidis</i> CMI de Penicilină $G >$ 0,1 U.L./ml (rezistență) CMI de Oxacilină $\leq 0,25$ $\mu\text{g/ml}$	Oxacilină	6-10 (12) g	100-200 (300) mg, 50-100 mg la nou-nă- suți, sugari	Ca la Nr.	1.	5-6	Idem la amare, medic- chimic și 2 la- carină pentru și 2 metastazele septice
		Cloxacilină	6-10 (12) g	100-200 (300) mg, 50-100 mg la nou-nă- suți, sugari	Ca la Nr.	1.		
		Meticilină asociată cu	8-12 g	150- 250 mg, 75- 150 mg la nou-năsuți, sugari	perfuzii i.v. ca la Nr. 1. (proas- păt preparate în soluție clo- rurosodică izo- tonică), i.m.			
		Probenetid și eventual cu	Ca	la	Nr.	1.		
		Gentamicină sau numai	Ca	la	Nr.	4.		
		Cefalotină	6-12 (24) g	30- 120 mg, 15-25 mg la nou-nă- suți, sugari	perfuzii i.v., la soluții sa- line/glucozate, i.m. ca la nr. 1.			

7. <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>epi-dermidis</i> CMI de Oxacilină > 0,25 μg/ml (rare tulpini rezis- tente la β lactamine)	Lincomicină sau	4—6 (12!) g	10—20 mg i.v., i.m., 30—60 mg p.o.	perfuzie i.v. în soluții saline/ glucozate, i.m., p.o. în 4 prize egal distanțate sau cuplate (o- rele 6, 8, 18, 20)	6—8— 12 6 2, reg- pectiv 10 idem 4. 6—8 12 8—12 12	5—6	Idem
8. Enterobacteriacee: <i>E. coli</i> <i>Klebsiella-Enterobacter</i> <i>Salmonella</i> sp. <i>Serratia marcescens</i>	Gentamicină sau	1,5—3 g	8—25 mg	idem	idem	5—6	Poate apărea rezistență în cursul terapiei
	Gentamicină sau	Ca	la	Nr.	4.		
	Pristinamicină sau	3—4 g	50—100 mg	p.o.	6—8		
	Cotrimoxazol sau	2 (4, câteva zile) g	20—50 mg	p.o. (perfuzie i.v.)	12		
	Acid fusidic sau	4—6 g la început, apoi 3 g	20—60 mg	p.o.	8—12		
	Vancomicină	2 (3—4, câteva zile) g	40 mg	perfuzie i.v. în soluții saline/ glucozate	12		
	Gentamicină sau	Ca	la	Nr.	4.		Antibiogramă foarte variabilă. Determinarea CMI și CMB și controlul NEI și NEB sunt indispensabile Asanarea focarului primar și a metastazelor și ameliorarea reactivității antiinfecțioase. În cazurile necontrolabile este necesară excizia valvulelor/protezei infectate.
	Kanamycină uneori sau/și	Ca	la	Nr.	3.		
	Ampicilină sau	Ca	la	Nr.	3.		
	Cefalotină sau	Ca	la	Nr.	6.		
	Cotrimoxazol	Ca	la	Nr.	7.		

11. <i>Proteus vulgaris, rettgeri, morganii</i> (indol pozitiv)	Gentamicină asociată cu	Ca	la	Nr.	4.	6	Idem Prognostic nefavorabil foarte
	Carbenicilină eventual și cu	Ca	la	Nr.	9.		
	Cotrimoxazol	Ca	la	Nr.	7.		
12. <i>Corynebacterium</i> sp. (dif-terozii aerobi, anaerobi) <i>Lactobacillus</i> sp.	Variabile, con- form antibiogra- mei					6	Antibiograma foarte variabilă Prognostic nefa- vorabil
	Lincomicină sau	Ca	la	Nr.	7.		Eritromicina și clo- ramfenicolul vor fi administrate pa- renteral doar în caz de intoleranță di- gestivă
	Clindamicină sau	Ca	la	Nr.	7.		
	Penicilină G	Ca	la	Nr.	5.		
	Eritromicină propionil sau	3—4	30—40 mg	p.o. în 4 prize egal distribu- ite, sau cuplate (orele, 6, 8, 18, 20)	6 sau 2, res- pectiv 10		
	Cloramfenicol	2—3 (6) g	50(100) mg, 25 mg la nou-născuți	p.o. idem	idem		
	Lincomicină sau	Ca	la	Nr.	7.	5—6	Multe timpuri de <i>Bacteroides meli-</i> <i>neogenus</i> sunt sensibile la peni- cilină G
13. <i>Bacteroides fragilis</i> și alți anaerobi	Clindamicină sau	Ca	la	Nr.	7.		
	Cloramfenicol	Ca	la	Nr.	12.		
	Eritromicină propionil și/sau (poate)	Ca	la	Nr.	12.		
	Metronidazol	2—4 (6) g	30—50 mg	p.o. idem	idem		

(continuare) Tabelul 15.IX.

Nr.	Agent etiologic	Antibiotice	Doză pe 24 ore		Mod de administrare	Interval între doze (ore)	Durată (săptămâni)	Observații
			Adulți (U.I. — mg-g)	Copii (U.I. — mg/kilocorp)				
14.	<i>Coxiella burnetii</i>	Cloramfenicol sau	Ca	la	Nr.	12.	luni	Excizia valvulelor infectate este de obicei indispensabilă
		Tetraciclina eventual asociată cu	2—3 g	20—50 mg	p.o. idem	idem		
		Cotrimoxazol	Ca	la	Nr.	7.		
15.	Fungi: <i>Candida albicans</i> <i>Aspergillus</i> sp.	Amfotericină B și/sau	0,25 mg/kilocorp crescând apoi foarte lent până la 1 (1,5) mg/kilocorp		perfuzie i.v. în glucoză 5%. Adaosul de 25—50 mg hemisucinat de hidrocortizon ameliorează toleranța	24, apoi 48—72	luni	Idem Amfotericina B este foarte greu tolerată și toxică Monitorizarea funcției renale și a hemogramei
		5-fluorocitozină sau (poate)	50—100 (200) mg/kilocorp	100 (200) mg	p.o.	6		
		Clotrimazol	60—120 mg/kilocorp (progresiv)	100—200 mg (progresiv)	p.o.	8		

toid, crioglobuline). În aceste cazuri se va amîna începutul corticoterapiei, pe cît posibil, pînă după terminarea antibioticoterapiei și se va prefera administrarea intermitentă de prednison (0,5—1 mg/kilocorp/24 ore în doză unică la ora 9, o dată la 2 zile), schemă care reduce foarte mult efectele pro-infecțioase și alte efecte adverse.

Vitaminoterapia perorală este indicată — în doze mici de substituție — doar la bolnavii hipoalimentați, iar cea parenterală este inutilă și dezavantajoasă, compromițînd venele și masele musculare.

Terapia chirurgicală este uneori indispensabilă, deși implică riscuri apreciabile.

O primă indicație este îndepărtarea focarului endocardic (îndepărtarea „peticelor” de corectare a unui defect septal, a electrozilor intracardiaci sau a protezelor infectate, urmate de reînlocuirea lor ulterioară) sau endarterial, mai ales în endocarditele rickettsiene, fungice, dar uneori și în cele stafilococice sau cu bacili gramnegativi survenite precoce postoperator.

O altă aplicare este corectarea tulburărilor hemodinamice grave, produse prin perforații, rupturi, mutilări de valvule. Aceste tulburări pot evolua acut (sindromul de regurgitare aortică acută în care se poate perfora secundar și valvula mitrală, aneurismul sinusului Valsalva sau al țesuturilor de la joncțiunea atrioventriculară), sau subacut, apărînd tardiv (insuficiența cardiacă progresivă, ireductibilă, prin cicatrice valvulare sau dezinserție de proteze).

Intervenții chirurgicale cardiovasculare mai sînt indicate în apariția unor tromboembolii arteriale pe trunchiuri mari sau coexistența unor fistule arteriovenoase, aneurisme de aortă, mal-

formații cardioaortice sau în blocul cardiac complet din insuficiența aortică (implantare de *pacemaker*, urmată de protezare valvulară ulterioară).

Uneori sînt necesare intervenții de chirurgie extracardiacă: aneurisme micotice cerebrale, abcese splenice etc.

Toate aceste intervenții chirurgicale trebuie făcute urgent în complicațiile acute, indiferent de stadiul terapiei antibacteriene care va fi continuată corespunzător, neuitînd a face prelevări pentru examene microbiologice în cursul actului operator. Intervențiile mai tardive, pe cord „sterilizat”, sînt mai puțin riscante, dar amînarea nu este întotdeauna posibilă.

Profilaxia medicală și chirurgicală a endocarditelor infecțioase se bazează încă pe date empirice.

Riscul de infecție endocardică pare extrem de mic în cursul bacteriemiei spontane și chiar în acelea produse de diferite explorări instrumentale și de tratamente chirurgicale.

Antibioticoprofilaxia este indicată la bolnavii cu valvulopatii expuși la riscuri speciale de bacteriemie în cursul extracțiilor dentare, a manevrelor genitourinare și al intervențiilor chirurgicale cardiovasculare sau pe colon.

Alegerea antibioticelor se face în funcție de etiologia prezumtivă pe criterii statistice. Astfel, în extracțiile dentare se aplică penicilină G/ampicilină asociate cu streptomycină, asociere activă pe streptococi, în cursul manoperelor genitourinare și pe colon se preferă antibioticele active pe bacili gramnegativi enterali (aminoglicozide/cotrimoxazol/cefalosporine), iar în cursul explorărilor instrumentale și intervențiilor cardiovasculare antibiotice active pe stafilococi și bacili gramnegativi (peniciline rezistente la penicilinază asociate cu gentamicină).

Schema de administrare trebuie să realizeze condițiile: dozele folosite să fie bactericide, să se înceapă imediat înainte de expunerea la infecție și să se continue doar 2—3 zile (excepție fac unii autori care recomandă o profilaxie de 3—4 săptămâni în intervențiile pe cord, mai ales în cele însoțite de implantare de corpi străini și aplicare de *by-pass*). Orientativ, se recomandă pentru adulți dozele zilnice respective: penicilină G 3 000 000 U.I. + streptomycină/kanamicină 1 g; kanamicină 1 g/gentamicină 3—4 mg/kilocorp; oxacilină 4—6 g + gentamicină 4—5 mg/kilocorp; cefalotină 6 g.

Asanarea chirurgicală a focarelor infecțioase inițiale (dentare, amigdalene, genitourinare etc.) se face cât mai aproape de începutul terapiei endocarditelor (înainte de selecționarea mutantelor rezistente), sau doar după 1—3 luni după terminarea ei, sub antibioticoprofilaxie.

Măsuri profilactice foarte eficace în cazul intervențiilor chirurgicale mai sînt scurtarea ei la minimum, precum și respectarea strictă a precauțiilor de dezinfecție, aseptie, curățenie și a tehnicilor de hemostază, drenaj, traumatizare minimă a țesuturilor.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Bryan C. S., Marney S. R., Alford R. H., Bryant R. E. — Gram-negative bacillary endocarditis. Interpretation of the serum bactericidal test, *Amer. J. Med.*, 1975, 58, 209.

Cărunțu Fl. — Dificultăți în terapeutila endocarditei bacteriene, *Viața med. (Buc.)*, 1972, 19, 897.

Cărunțu Fl. — Antibioticoterapia intermitentă zilnică în unele infecții bacteriene grave, *Med. internă (Buc.)*, 1976, 28, 261.

Cărunțu Fl., Cuneșcu V. — Endocarditele bacteriene subacute (Actualizarea dato-

lor clinice și terapeutice), în: *Actualități în diagnosticul și tratamentul bolilor de inimă* (sub red. V. Cuneșcu, D. Drăghici). Ed. medicală, București, 1976.

Cărunțu Fl., Predoviciu M. F., Angelescu C. — Terapie discontinuă cu antibiotice în endocarditele bacteriene subacute. 42 cazuri studiate comparativ, *Med. internă*, 1978, 30, 123.

Chase K. M. jr. — Infective endocarditis to day, *Med. clin. N. Amer.*, 1973, 57, 1 383.

Gray I. R. — The choice of antibiotic for treating infective endocarditis, *Quart. J. med.*, 1975, 49, 449.

Hayward G. W. — Infective endocarditis: a changing disease (I), *Brit. med. J.*, 1973, 2, 706.

Kaye D. — Changes in the spectrum, diagnosis, and management of bacterial and fungal endocarditis, *Med. clin. N. Amer.*, 1973, 57, 941.

Lerner P. I. — Infective endocarditis. A review of selected topics, *Med. clin. N. Amer.*, 1974, 58, 605.

* * * — Prophylaxis of bacterial endocarditis. Faith, hope and charitable interpretations, *Lancet*, 1976, 1, 519.

Stille W., Uffelmann H. — Untersuchung über den paradoxen bakteriziden Effekt von Penicillinen auf Enterokokken (Eagle-Effekt), *Dtsch. med. Wschr.*, 1973, 98, 611.

Tan J. S., Terhone C. A., Kaplan S., Hamburger M. — Successful two week treatment schedule for penicillin-susceptible *Streptococcus viridans* endocarditis, *Lancet*, 1971, 2, 1 340.

Voiculescu M. și colab. — Aspecte actuale în etiopatogenia și tratamentul endocarditelor bacteriene. Studiu pe 50 cazuri, *Med. internă (Buc.)*, 1971, 23, 803.

Weinstein L., Rubin R. H. — Infective endocarditis — 1973, *Progr. Cardiovasc. Dis.*, 1973, 16, 239.

15.5. FEBRA TIFOIDĂ

Febra tifoidă este o infecție sistemică ciclică, specifică omului, produsă de *Salmonella typhi*. Actualmente, ea este rar întâlnită, dar nu eradicată din cauza dificultăților foarte mari de sterilizare a purtătorilor și excretorilor intestinali (rareori urinari) de

bacterii și a situațiilor ocazionale de deficiență a igienei alimentare și a aprovizionării cu apă.

Boli asemănătoare, dar cu evoluție mai ușoară, pot fi produse și de alte salmonele, mai ales *S. paratyphi A* și *B*.

Diagnosticul clinic este sugerat de instalarea progresivă a unei boli febrile mai prelungite de 5—7 zile, cu febră „în platou” sau neregulată, dar nescăzând sub 37°, rareori cu frisoane și transpirații. Starea generală se alterează, bolnavii nu mai pot părăsi patul după cca o săptămână, apare starea tifică (apatie, confuzie, obnubilare, uneori delir liniștit), cefalee, tuse, epistaxis. Limba este intens saburală sau uneori uscată, abdomenul este ușor sensibil difuz, mai accentuat în fosa iliacă dreaptă, unde se percep zgomote hidroaerice. Apare repede splenomegalie, mai rar și hepatomegalie, diaree moderată. Rareori se găsesc una sau câteva ulceratii superficiale, ovulare, cenușii pe pilierii anteriori (angina Duguet). Pulsul este bradicardic relativ, discordând cu febra înaltă. După prima săptămână, apare deseori o erupție discretă care trebuie atent căutată, cu elemente puține, de 2—4 mm diametru, de culoare roz și care dispar la presiune, ușor reliefate, distribuite pe abdomen și baza toracelui și durând doar 2—3 zile fiecare (petele lenticulare).

Netratată, boala necomplicată evoluează spre vindecare spontană în 3—5 săptămâni, rareori mai repede (mai ales la persoanele vaccinate), sau mult mai lent (2—3 luni), perioadă în care pot apărea *recrudescențe* (după câteva zile de afebrilitate) sau *recăderi* (după 1—3 săptămâni de afebrilitate) care pot surveni (uneori mai frecvent) chiar la bolnavii tratați etiologic, după oprirea antibioticelor.

Diagnosticul diferențial se poate face cu foarte multe boli febrile infecțioase și neinfecțioase.

Unele *complicații* sînt caracteristice și pot ajuta (tardiv!, după a 2-a săptămână) diagnosticul. *Hemoragia intestinală* trebuie suspectată atunci cînd bolnavul devine palid, anxios, transpiră, febra scade, pulsul devine tahicardic, tensiunea arterială scade. Ulterior apar scaune melenice. *Perforația intestinală*, foarte rară la cei tratați, poate lua aspectul clasic al unei peritonite sau — la cei cu stare tifică accentuată — aspectul înșelător de peritonită atipică „astenică”: dureri abdominale moderate, difuze, sau în fosa iliacă dreaptă, distensie intestinală, apărare musculară discretă, paloare, hipotensiune arterială, transpirații. Diagnosticul este ajutat de dispariția matității hepatice, depistarea radiologică de aer subdiafragmatic, creșterea numărului de leucocite în sânge și mai ales de examinarea frecvent repetată, dar netraumatizantă, a bolnavului. Intervenția chirurgicală, făcută uneori fără a cunoaște etiologia, permite diagnosticul prin găsirea ganglionilor mezenterici măriți și a plăcilor Peyer tumefiate sau necrozate.

Alte complicații posibile sînt miocardita, flebitele, parotidita supurată, colecistita (mai ales cronică, favorizînd persistența îndelungată a excreției intestinale de *Salmonella typhi*), osteomielita (uneori cu evoluție foarte prelungită), nefrita, pneumonia, nevritele, mielitele etc.

Acheta epidemiologică poate ajuta uneori mult diagnosticul.

Dintre *elementele nespecifice de laborator*, sugestivă este doar leucopenia relativă.

Examenenele bacteriologice sînt acelea care precizează etiologia: hemocultu-

rile pe medii uzuale (obligatoriu să fie recoltate în orice boală febrilă mai lungă de 4—5 zile de etiologie nedeterminată), coproculturile repetate, uroculturile, biliculturile, culturile din petele lenticulare. Medulocultura este superioară venoculturii doar în cazurile internate tardiv, cu câteva zile înainte de defervescență. În recăderi, chiar foarte scurte, hemoculturile sînt aproape constant și rapid pozitive.

Reacția Widal are o valoare diagnostică mai mică. Semnificative sînt titrurile de aglutinine H, și mai ales O, mai mari de 1/200 și care cresc în cursul bolii. Reacția este influențată de vaccinări anterioare (titruri mari anamnestice, nesemnificative) și de tratamentul cu cloramfenicol (titrurile sînt scăzute). Titrurile pot varia în cursul bolii, iar aglutininele H lipsesc dacă bacilii sînt aciliați. Valoarea aglutininelor Vi în depistarea stării de purtător este mult mai mică decît aceea a culturilor din materiile fecale, bilă, urină.

Tratamentul antibacterian scurtează evoluția, scade complicațiile și mortalitatea.

Cloramfenicolul *per os* este încă antibioticul de elecție. Doza obișnuită de 50 mg/kilocorp/24 ore, divizată în 3 prize, va fi atinsă în cazurile severe doar progresiv în 2—3 zile, pentru a evita unele agravări posibile în cadrul unei reacții de tip Herxheimer. După scăderea febrei, doza este redusă la 30 mg/kilocorp/24 ore și continuată 3—5 zile în afebrilitate. Recăderile, mai frecvente la bolnavii tratați cu cloramfenicol, se tratează ca și boala inițială, deoarece bacilii continuă să rămîină sensibili. Hemisuccinatul de cloramfenicol 25—50 mg/kilocorp/24 ore intramuscular/intravenos este indicat doar dacă bolnavul are intoleranță gastrică.

Ampicilina 80 (150) mg/kilocorp/24 ore peroral, intramuscular, intravenos poate înlocui cloramfenicolul, dar rezultatele par mai slabe.

Cotrimoxazolul 30—60 mg/kilocorp/24 ore dă rezultate asemănătoare cu ampicilina.

În ultimii ani s-au înregistrat tulpini de *Salmonella typhi* rezistente sau multirezistente (cu factor de rezistență transmisibil) la antibiotice, așa încît antibiograma pare utilă, mai ales în cazurile în care febra nu începe să scadă după 2—3 zile de tratament.

În cazurile severe, un tratament scurt (2—3 zile) cu prednison 1 mg/kilocorp/24 ore duce rapid la defervescență, dispariția stării tifice și ameliorarea stării generale. Acest tratament nu este indicat în formele medii și ușoare și nici în cele tardiv diagnosticate.

Măsurile igienico-dietetice și micile îngrijiri au o foarte mare importanță. Bolnavul va sta la pat în tot cursul bolii și în primele zile de afebrilitate, după care se va mobiliza progresiv. Dieta va fi lichidă și semisolidă, bogată caloric, lipsită de celuloză și de alimente greu digerabile sau netolerate de bolnav. În convalescență se reia progresiv alimentația normală. Se menține o igienă strictă a tegumentelor și mucoaselor, se fac mici clisme în caz de constipație, se fac aplicații reci în caz de febră excesivă, se dă aminofenazonă/*Algocalmin* în caz de cefalee accentuată.

Hemoragia intestinală trebuie atent urmărită clinic și prin determinarea hemoglobinei și hematocritului, făcîndu-se la nevoie transfuzii sanguine de supleere în cantitate suficientă. Se păstrează repausul strict la pat, se dă o alimentație strict lichidă și se exa-

minează abdomenul cu cea mai mare prudență.

Perforația intestinală se tratează la început medical. Se oprește alimentația cu totul, se introduce o sondă gastroduodenală de aspirație, se continuă administrarea cloramfenicolului parenteral, adăugînd și gentamicină și lincomicină/clindamicină, se combate șocul. În caz de eșec, se intervine chirurgical, cu o tehnică minimală (sutură și drenaj).

Profilaxia. Febra tifoidă face parte din grupa A: internare obligatorie pînă la a 21-a zi de afebrilitate, cu efectuarea a cel puțin 3 coproculturi de control în convalescență, declara-re, dezinfecție continuă și terminală.

Starea de purtător convalescent de *Salmonella typhi* poate fi parțial prevenită prin asocierea, în ultimele 5—7 zile de tratament cu cloramfenicol, de tetraciclină sau prin administrarea ulterioară, pe aceeași durată, de penicilină G 15—20 mega U. I. sau ampicilină 4—6 g/24 ore, antibiotice care se concentrează mult, sub formă activă, în bilă. Sterilizarea purtătorilor convalescenți se produce uneori spontan în cîteva săptămîni/luni. Purtătorii cronici pot fi doar foarte greu, și nu întotdeauna, sterilizați. Se începe cu o colecistografie orală, deoarece în prezența litiazei sau a colecistitei cronice, colecistectomia (eventual liza calculilor cu acid chenodesoxicolic) trebuie aproape obligatoriu asociate de la început la antibiotice pentru obținerea unui randament mai bun. Antibioticele folosite sînt: ampicilină 50—100 mg/kilocorp/24 ore intravenos cîteva zile, apoi *per os*, penicilină G 15—20 mega U.I. intravenos, apoi intramuscular (asociate cu *Probenecid*) sau cotrimoxazol 2 g/24 ore, toate pe timp de 4 săptămîni. Depistarea și tratarea eventualelor verminozes intestinale a-

melioarează rezultatele. Purtătorii care nu pot fi sterilizați vor fi scoși din sectoarele cu potențial epidemiogen mare și vor fi special instruiți.

Vaccinarea antitifică, cu vaccinuri monovalente subcutanate (2 injecții de 0,25 ml la 30 zile, apoi un rapel anual) sau orale dă o protecție satisfăcătoare în cazul infectărilor mici și medii. Ea se practică doar selectiv, persoanelor sau colectivităților cu risc mare de îmbolnăvire.

Cea mai bună protecție este însă respectarea măsurilor de igienă alimentară și starea perfectă a instalațiilor de aprovizionare cu apă.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Brodie J., MacQueen I. A., Livingstone D. — Effect of thrimethoprim-sulphamethoxazole on typhoid and *Salmonella* carriers, *Brit. med. J.*, 1970, 3, 318.
- Dammermann R., Freitag V. — Die Behandlung des Typhus abdominalis mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol, *Dtsch. med. Wschr.*, 1973, 98, 1 521.
- Dragomirescu M. și colab. — Particularități de răspuns la terapia etiologică într-o epidemie de febră tifoidă, *Viața medicală* (Buc.), 1976, 23, 147.
- Jonsson M. — Is chloramphenicol the drug of choice for the treatment of enteric fever? Comparative studies on the effects of chloramphenicol, trimethoprim-sulphamethoxazole and β -lactam antibiotics, *Infection*, 1974, 2, 145.
- Ouverture G., Marton K. I., Mathies A. W. — Antibiotic resistance among clinical isolates of *Salmonella typhosa* in Los Angeles 1972. Epidemiologic and bacteriologic characteristics, *New Engl. J. med.*, 1973, 289, 463.
- * * * — *Salmonella typhi* resistant to chloramphenicol, *Brit. med. J.*, 1972, 3, 306.
- Seragg J. N., Rubidge C. J. — Trimethoprim and sulphamethoxazole in typhoid fever in children, *Brit. med. J.*, 1971, 3, 738.

15.6. BRUCELOZA

Bruceleloza este o infecție sistemică transmisă omului, digestiv și prin tegumente, de la animalele bolnave (lapte nefiert, produse patologice din avort, carne). În Europa boala este transmisă de la bovidae și produsă de *Brucella abortus (bovis)*, cea mai puțin patogenă pentru om și care produce de obicei o infecție subclinică, cronică de la început, sau după o evoluție inițială subacută. În bazinul mediteranean boala este transmisă de la capre și produsă de *Brucella melitensis*, cea mai virulentă pentru om, determinând o boală inițială acută. În America, boala este transmisă de la vaci și porci, agentul fiind *Brucella suis* care determină o evoluție uneori severă, cu supurații diverse, mai ales osoase.

Boala are patogenie, aspect clinic și terapie variate în funcție de mai mulți factori: virulența tulpinii, modul transmiterii, masivitatea și repetarea infecției, localizarea leziunilor granulomatoase, necrotice, cazeoase, eventualele diseminări ulterioare din aceste focare, endotoxemie, reactivitatea imunologică (rezistență și/sau hipersensibilizare) a gazdei. Se disting următoarele forme clinice principale: subclinice (serologică) și cronice (cele mai frecvent întâlnite în țara noastră), acute-subacute (bacteriemice, septicemice, uneori cu determinare endocardică — foarte rare la noi), localizate (excepționale în Europa).

Diagnosticul prezumtiv de boală beneficiază mult de criteriile epidemiologice: contacte (de obicei profesionale la zootehnicieni, veterinari) cu animale bolnave.

Simptomatologia este foarte variată. Cele mai frecvente simptome în bruceleloza din țara noastră sunt: febră mică

prelungită (săptămâni și luni), favorizată de activitatea fizică, astenie, artralgii sau artrite mai ales vertebrale și în centura pelviană și scapulară, transpirații, cefalee, inapetență, constipație. Destul de frecvent sunt prezente manifestări psihice moderate: insomnie, anxietate, tulburări de memorie, modificări de comportament (confuzie cu psihonevrozele).

Semnele cele mai frecvente sunt adenopatiile (mai ales cervicale), splenomegalia și hepatomegalia, rareori erupții variate, tranzitorii.

Complicațiile posibile sunt foarte variate, dar rar întâlnite: endocardită infecțioasă, artrită, pneumonii, hepatită, osteoartrite supurate, encefalită, mielită, meningită, nevrite, avort, trombocitopenii, anemii, complicații oculare.

Formele acute sau subacute febrile se remit de obicei spontan în 3—12 luni, puține doar trecând spre forma cronică.

Examenenele nespecifice de laborator nu sunt utile în diagnosticul etiologic.

Evidențierea brucelelor prin frotiuri (membrane fetale, uter, L.C.R., lichid articular) sau amprente de țesuturi este posibilă rareori prin colorația Ziehl-Neelsen, Koster sau prin imuno-fluorescență. Bacilii sunt situați de obicei intracelular.

Hemocultura se pozitivează mai frecvent doar în perioadele acute, rar în cele subacute și excepțional în cele cronice sau subclinice. Hemoculturile se fac pe medii uzuale, preferabil ușor acidifiante cu rășini schimbătoare de ioni (pH 6—6,2) pentru neutralizarea factorilor sanguini inhibitori ai multiplicării, în atmosferă de bioxid de carbon 10% și sunt incubate la 35°C. Ele vor fi urmărite 3—4 săptămâni, deoarece multiplicarea brucelelor este lentă. Moduloculturile dau uneori re-

zultate superioare. Izolarea brucelelor din L.C.R., lichid articular sau pleural, focare supurative, bilă, urină, fecale, ganglioni limfatici este excepțională. Inoculările de produse patologice la cobai sau pe ouă embrionate pot permite izolarea brucelelor.

Reacțiile serologice sînt folosite curent în precizarea etiologiei, dar există dificultăți importante în diferențierea unei infecții active, evolutive, de una latentă care nu necesită terapie de obicei. Alte dificultăți provin din existența concomitentă uneori și a anticorpilor incompleți (blocatori) care pot determina fenomenul de prozonă caracterizat prin falsă negativitate a reacțiilor la diluțiile mici (pînă la 1/100) de ser. Apoi, există posibilitatea de reacții încrucișate cu antigene prezente în alte bacterii ca *Pasteurella tularensis*, *Yersinia enterocolitica* și *Vibrio cholerae*. Reacții pozitive se mai pot întîlni în tuberculoză, sifilis, salmoneloze, pestă, tifos exantematic, malarie. Precizarea prin serologie a tipului de brucelă etiologic, este posibilă — dificil — doar prin saturare fracționată a serului în laboratoare speciale.

Aglutinarea în tuburi (reacția Wright) pune în evidență globuline 7S (IgG) și 12S-19S (IgM). Ea se pozitivează după 10—15 zile de la infecție. Titrurile semnificative pentru infecție sînt titrurile egale sau mai mari de 1/80. Titruri mai mici pot exista la sănătoși aflați în contact cu animalele bolnave, și în infecțiile subclinice sau cronice, persistînd luni și ani și crescînd uneori cu ocazia intradermoreacțiilor cu brucelină, a vaccinării anti-bruceloase sau anamnestic, în boli febrile diverse. Pentru o infecție în evoluție pledează virajul reacției inițial negative, titrurile egale sau mai mari de 1/200, creșterea titrului de cel puțin 4 ori în dinamică (repetarea reacției

după 2 săptămîni), dar mai ales prin evidențierea IgG specifice care sînt caracteristice formelor evolutive de boală. Depistarea IgG se face inactivînd IgM în serurile pozitive prin repetarea reacției cu adaos de 2-mercaptoetanol, încălzirea prealabilă a serului 15 minute la 60°C (titrurile semnificative rămîn egale sau peste 1/80). IgG și IgM se pot doza și separat, în dinamică. Serurile cu reacția Wright negativă vor fi cercetate și pentru prezența anticorpilor blocatori, prin reefectuarea diluțiilor de ser în clorură de sodiu 5% sau practicarea testului Coombs cu suspensie de brucele, titrurile semnificative fiind aceleași.

Aglutinarea pe lamă (reacția Huddleson) are avantajul simplității, rapidității și eliminării efectului mascant al anticorpilor blocatori. Reacțiile pozitive corespund unui titru aproximativ de 1/200 și sînt deci semnificative.

Reacția de fixare a complementului dă indicații paralele cu aglutinarea în bruceloza acută. În brucelozele cronice cu aglutinare negativă, R.F.C. poate fi pozitivă. Titrurile semnificative sînt mai mari de 1/8 și corespund de obicei prezenței de IgG, indicînd deci evolutivitatea bolii.

Indicele opsonocitofagic, și în mai mică măsură dubla difuziune în gel și reacția de hemaglutinare, se pozitivează tardiv, în formele cronice, fiind o expresie mai mult a imunității și nu a evolutivității actuale a infecției. Valoarea lor în diagnostic este mică.

Intradermoreacția cu brucelină (testul Burnet) este de tip întîrziat (se citește după 24 și 48 de ore), exprimă hipersensibilizarea la antigene de brucele vii sau ucise, se pozitivează după 2 săptămîni de la contact și persistă foarte îndelungat. Testul repetat nega-

tiv exclude de obicei boala, dar cel pozitiv poate fi găsit la persoanele sănătoase care au avut contacte cu antigenele bruceloase (trebuie cunoscută incidența pozitivității în colectivitatea din care provine bolnavul), precum și în bruceloza cronică inactivă. El este inutil în regiunile endemice, iar în cazurile sporadice, va fi practicat doar la bolnavii cu serologie negativă, deoarece poate determina o creștere a aglutininelor IgG în brucelozele cronice inactive.

Biopsia hepatică sau ganglionară permite depistarea leziunilor granulomatoase nespecifice, cu celule gigante Langhans, ca în tuberculoză și sarcoidoză, precum și efectuarea de culturi din fragmentele de țesut.

În general, diagnosticul de bruceloză este dificil, bazat pe criterii complexe epidemiologice, clinice și de laborator care necesită multă prudență în interpretare. El urmărește de obicei precizarea următoarelor situații cu replici terapeutice diferite: contactul populației sănătoase cu antigenele bruceloase, brucelozele clinic evolutive și cele neevolutive, precum și hipersensibilizările fără infecție cronică.

Răspîndirea infecției sau a contactului cu antigenele bruceloase într-o populație sănătoasă se studiază prin efectuarea testului Huddleson și — la cei negativi — prin intradermoreacția cu brucelină. Infecțiile recente (pînă la 3 luni), asimptomatice, au de obicei titruri moderate de aglutinine IgG (cca 1/100), staționare în dinamică, precum și IgM în titruri mici, prelungit pe multe luni și IDR pozitivă. Aceste cazuri nu necesită o terapie etiologică, ci — eventual — doar scoaterea din mediul infecțios.

Brucelozele clinice evolutive — acute, subacute sau acutizate — se caracteri-

zează prin izolarea brucelelor în unele cazuri și titruri mari și crescînde de aglutinine IgG și IgM. Este necesară aplicarea terapiei etiologice.

Brucelozele cronice de la început sînt cele mai dificil de diagnosticat din punctul de vedere al evolutivității, mai ales pentru că manifestările clinice sînt de obicei puține, variate și atipice, putînd fi produse și de alte boli infecțioase și neinfecțioase. Bruceloza cronică subclinică, latentă, are de obicei titruri mici și staționare de aglutinine IgG și IgM și R.F.C. Ele necesită doar o terapie tonică generală și eventual scoaterea din mediul infecțios.

Bruceloza cronică în activitate clinică are titruri mai mari de aglutinine IgG, de obicei staționare, R.F.C. pozitivă, uneori reacția Coombs pozitivă. Negativitatea reacțiilor serologice exclude bruceloza cronică, dar pozitivitatea lor nu este suficientă pentru a-i preciza evolutivitatea actuală care face indicată terapia etiologică. Antibiototerapia de probă poate servi de test diagnostic pozitiv dacă ameliorează boala (uneori doar parțial și lent) și duce la scăderea titrului reacțiilor serologice.

Hipersensibilizarea la antigenele bruceloase poate apărea relativ frecvent, în afara infecției cronice, la persoanele care vin repetat în contact profesional cu antigenele bruceloase. Ea trebuie diferențiată de bruceloza cronică. Hipersensibilizarea poate fi locală (erupții pe brațe) sau generală (febrilă), prezintă titruri mari de anticorpi și IDR pozitivă și nu necesită terapie etiologică, ci doar schimbarea profesiei și — eventual — desensibilizare. Situația se complică însă prin faptul că această hipersensibilizare poate apărea și în brucelozele cronice în activitate, cazuri în care doar pro-

ba terapeutică etiologică poate face diferențierea de o hipersensibilizare în afara infecției cronice.

Terapia brucelozei trebuie nuanțată după forma clinică de boală.

Bruceloza acută și subacută răspunde la antibiotice — în monoterapie sau asociații — care trebuie administrate prelungit (3—6 săptămâni), uneori repetat cu ocazia recăderilor eventuale. Există numeroase scheme. De obicei se administrează tetraciclină (2—3 g/24 ore) sau doxiciclină (*Vibramycin*, 100 mg/24 ore), asociate eventual cu streptomycină (2 g primele 2 săptămâni, apoi 1 g/24 ore), sau cu cotrimoxazol (2 g/24 ore). Cotrimoxazolul dă rezultate bune și în monoterapie, în endocardite și osteoartrite, fiind însă necesare doze de 3—4 g/24 ore. Rifampicina (600—900 mg/24 ore) asociată cu cotrimoxazol și cu prednison (0,25—0,5 mg/kilocorp/24 ore, primele săptămâni) a dat rezultate bune în formele acute severe, ameliorând rapid starea generală. S-au mai folosit — în puține cazuri — eritromicina, novobiocina, acidul nalidixic (peroral, intravenos).

Bruceloza cronică evolutivă este mult mai puțin influențabilă de antibiotice, chiar aplicate în curele recomandate de 2—3 luni și repetate eventual de mai multe ori, din cauza situării intracelulare a brucelelor. Se folosesc asociații duble din antibioticele: streptomycină (sau gentamicină 2—3 săptămâni), cotrimoxazol (3—4 g pînă la scăderea febrei, apoi 2 g/24 ore pînă la 2—3 luni în total), rifampicină. Prednisonul în aceleași doze (cîteva săptămâni) și — în mai mică măsură și mai incomod — desensibilizarea cu doze progresive intradermice de vaccin (cîteva luni) pot ameliora manifestările de hipersensibilizare.

În formele localizate supurate poate fi indicată uneori terapia chirurgicală.

Bolnavii febrili vor fi puși în repaus, dieta va fi completă, algiile, cefaleea se combat cu acid acetilsalicilic, insomnia și anxietatea cu tranchilizante. Psihoterapia are rol important mai ales în brucelozele cronice inactive.

Profilaxia. Bruceloza face parte din grupa A, cu declarare obligatorie. Boala nu se transmite interuman. Principalele măsuri sînt: depistarea și izolarea sau sacrificarea animalelor bolnave, fierberea sau pasteurizarea laptelui, folosirea de mănuși de cauciuc cu manșetă foarte lungă de către veterinarii care efectuează desprinderea manuală a placentei în avortul bovidelor. Imunizarea cu vaccinuri atenuate (*Brucella abortus* S19) sau inactivate este aplicată mai mult la animale, la om existînd uneori reacții severe imediate și hipersensibilizări ulterioare.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Bradstreet C. M. P. — Intradermal test and serological tests in suspected brucella infection in man, *Lancet*, 1970, 2, 653.
- * * * — Chronic brucellosis, *Brit. med. J.*, 1974, 1, 299.
- Henderson R. J., Hill D. M. — Subclinical brucella infection in man, *Brit. med. J.*, 1972, 3, 154.
- Kerr W. R., Cochlan J. D., Payne D. J. H., Robertson L. — The laboratory diagnosis of chronic brucellosis, *Lancet*, 1966, 2, 1 181.
- Knapp N. — Agglutinationstiter bei Brucellosen, *Med. Klin.*, 1971, 66, 1 100.
- Kontoyannis P. A., Papapoulos S. E., Mortoglou A. A. — Co-trimoxazole in chronic brucellosis: a two-years follow-up study, *Brit. med. J.*, 1975, 2, 480.
- Sprink W. W. — Host-parasit relationship in brucellosis, *Lancet*, 1964, 2, 161.
- Williams E. — Brucellosis and the british farmer, *Lancet*, 1970, 1, 604.

15.7. TUBERCULOZA HEMATOGENĂ

În tuberculoza primară se produc relativ frecvent diseminări hematogene ale unor mici cantități de bacili care deseori sînt lichidați de către organismul-gazdă, iar alteori produc noi determinări infecțioase, de obicei unice sau foarte puține, în organe situate la distanță (meninge, articulații, rinichi, orhiepididim etc.), unde evoluează ulterior ca focare independente.

Rareori, diseminarea tuberculoasă este masivă, prin golirea unui focar cazeos primar sau postprimar (uneori cronic, latent) într-o venă. Bacteriemia masivă, unică sau repetată intermitent, depășește capacitatea de apărare a organismului-gazdă și determină apariția de nenumărate microfocare diseminate la distanță, atât în organele țintă obișnuite cu P_o , ridicat, favorabile multiplicării sale (plămîn, rinichi, epifize osoase), cît și în altele care oferă condiții mai puțin prielnice (ficat, splină, măduvă osoasă etc.). În aceste condiții, tuberculoza ia aspectul unei infecții sistemice foarte severe în care manifestările clinice de organ sînt puțin pronunțate (cu excepția situației în care se găsesc și metastaze meningeene) în ansamblul manifestărilor generale.

Diagnosticul clinic este greu de stabilit, doar suspiciunea pusă în boli febrile obscure putînd determina efectuarea investigațiilor paraclinice și de laborator care duc la diagnosticul de boală și de etiologie. Există mai multe forme anatomoclinice.

Tuberculoza diseminată acută (miliaria tuberculoasă), forma cea mai obișnuită, este sugerată de instalarea progresivă, relativ rapidă, a unei boli febrile severe nediferențiate, cu transpi-

rații, astenie, pierdere ponderală, unele tulburări digestive, splenomegalie, hepatomegalie moderată, cu o etiologie neprecizabilă în 1 — 2 săptămîni prin mijloacele obișnuite. Treptat se instalează o dispnee progresivă, tuse uscată puțin pronunțată. Uneori diagnosticul este ușurat de apariția relativ precoce a meningitei sau — mai puțin caracteristic — a altor determinări tuberculoase clinic evidente.

Boala poate fi confundată cu septiciemiile, endocarditele bacteriene, febra tifoidă, neoplasmale febrile, limfoamele maligne etc.

Radioscopia și mai ales radiografia pulmonară repetată, la intervale nu mai mari de 5—6 zile în aceste cazuri, permit depistarea aspectului sugestiv de miliarie (granulie) pulmonară. Examenul oftalmoscopic poate evidenția tuberculi coroidieni caracteristici. Etiologia trebuie însă precizată obligatoriu și bacteriologic, deoarece numeroase alte boli infecțioase (micoze sistemice, unele infecții respiratorii virale, rickettsiene, bacteriene) și mai ales neinfecțioase (boli de țesut conjunctiv, carcinomatoză pulmonară, hemopatii maligne, sarcoidoză, alveolite alergice extrinsece sau fibrozante etc.) pot avea același aspect radiologic.

Tuberculoza hematogenă subacută sau cronică apare mai ales la bătrîni și la persoane imunodeprimate prin diferite boli de fond sau terapeutice (corticosteroizi, droguri citostatice). Frecvența ei este în creștere, mai mare decît se crede, și deseori diagnosticul este pus doar la necropsia atentă, deoarece aspectul clinic și radiologic este necaracteristic, frecvent mascat de boala severă de fond în a cărei perioadă terminală evoluează. Leziunile miliare gigantofoliulare carac-

teristice din tuberculoza hematogenă acută sînt deseori înlocuite aici de leziuni histologice necaracteristice, necrotice, însoțite sau nu de o reacție celulară inflamatorie minimă, fără aspect granulomatos, dar deseori cu foarte mulți bacili în ele. Aceste din urmă forme se numesc *tuberculoze hematogene areactive sau anergice* (în sensul histologic și al hiporeactivității de fond a organismului), sau *criptice* (din cauza diagnosticului foarte dificil). Boala evoluează de obicei cu febră moderată sau mică, prelungită, uneori intermitentă (există însă și forme supraacute), pierdere ponderală, splenomegalie, rareori și cu adenopatii, revărsate seroase, manifestări cutanate, renale, osoase. Aspectul miliar pulmonar, tuberculii coroidieni și meningita sînt de obicei absente. Uneori are valoare diagnostică o terapie tuberculocidă triplă care să conțină chimioterapice active doar pe bacili tuberculoși (de ex. izoniazidă + etambutol + etionamidă) dacă aceasta duce la defervescență în 1—2 săptămîni. Boala trebuie suspectată la toți bătrînii cu febre prelungite inexplicabile.

Toate formele clinice duc la moarte dacă nu sînt tratate etiologic la timp.

Coexistența unei tuberculoze locale active sau aparent vindecate, sau contactul strîns cu un eliminator de bacili tuberculoși pot ajuta diagnosticul prezumtiv în formele acute, dar numai rareori în cele areactive, în care de obicei nu se găsesc leziuni tuberculoase anterioare și indicații epidemiologice.

Intradermoreacția cu PPD este de obicei negativă, putînd vira doar tardiv.

Examenenele nespecifice de laborator nu sînt sugestive, cu excepția

unor cazuri care sînt însoțite de anomalii hematologice periferice și medulare manifeste (reversibile sub terapia etiologică): reacții leucemoide (pseudo-leucemii), sindroame mieloeritroblastice, pancitopenii. Aceste manifestări hematologice sînt mai obișnuite în tuberculozele hematogene areactive.

Etiologia poate fi precizată doar bacteriologic prin bacterioscopie și culturi repetate efectuate din spută (lichidul de spălătură gastrică în absența ei) și urină, proaspăt recoltate dimineața, măduvă osoasă, fragmente de țesut hepatic sau ganglionar obținute prin biopsie, lichid pleural, peritoneal etc.

Biopsia hepatică, preferabil asociată laparoscopiei, este una dintre cele mai valoroase explorări, mai ales în formele areactive, fără determinări radiologice pulmonare (se fac examene histologice și bacteriologice din fragmentul hepatic scos prin puncție).

Terapia de bază a tuberculozei hematogene este etiologică. Ea se începe cu administrarea zilnică, dimineața, pe nemîncate, a unei triple asocieri bactericide (de obicei rifampicină 10 mg/kilocorp + izoniazidă 5 mg/kilocorp + etambutol 25 mg și — eventual — după 2—3 luni 15 mg/kilocorp timp de 3—4 (6) luni. Se continuă apoi cu o dublă asociere, eventual cu administrare intermitentă bisăptămînală (cu doze egale sau mărite), pînă la un total de 18—24 luni (vezi subcap. „Tuberculoza pulmonară”).

În formele foarte severe (hipertermie, insuficiență respiratorie, stare generală alterată) asocierea corticoterapiei (prednison 1 mg/kilocorp/24 ore, doză unică la ora 9, administrat o dată la 2 zile) ameliorează deseori rapid boala.

De la caz la caz pot fi necesare: oxigenoterapie, transfuzii de sânge, echilibrare hidroelectrolitică etc.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Bernard J. F., Mercier J. C., Richard B., Dövlü P. — (Formele pancitopenice ale tuberculozei acute), *Sem. Hôp.*, Paris, 1975, 31, 2 289.
- Graffenried B. Von., Wegmüller E., Reiner M., Kapeller R., Bucher U. — Areaktive Miliartuberkulose und Panzytopenie, *Schweiz. med. Wschr.*, 1973, 103, 1 177.
- Kögel V., Hedinger Chr. — Über die Häufigkeit klinisch unerkannter Miliartuberkulosen im Sektionsgut vor und nach Einführung der tuberkulostatischen Therapie, *Schweiz. med. Wschr.*, 1973, 103, 793.
- * * * — Miliary tuberculosis: a changing pattern, *Lancet*, 1970, 1, 985.

15.8. MICOZELE ȘI PSEUDOMICOZELE SISTEMICE

Fungii patogeni pentru om (exogeni) și mai ales cei oportuniști (endogeni) produc rareori infecții sistemice, progresive. De cele mai multe ori ei sînt lichidați la poarta de intrare (de obicei respiratorie sau digestivă, mai rar venoasă și cutanată), determinînd cel mult infecții locale autorezolubile. Pentru a se produce o infecție sistemică este necesară de obicei o deprimare a mecanismelor imune specifice și nespecifice, prin boli severe de fond (neoplasme, hemopatii și limfoame maligne, arsuri grave, imaturitate, toxicomanie) sau diverse terapii (droguri imunodeprimante, citostatice, corticosteroizi, iradiieri, antibiotice, terapie intensivă prelungită). Alteori micozele sistemice sînt produse prin inoculări repetate sau masive pe căi obișnuite (catetere venoase

prelungite, proteze cardiace infectate, injectări intravenoase repetate septice de droguri halucinogene).

Micozele sistemice primare (care apar pe organisme sănătoase anterior) sînt produse mai ales de fungi exogeni, patogeni, foarte rar întîlniți în Europa. Determinările lor principale sînt pulmonare (vezi cap. Micozele pulmonare). Rareori ele sînt de origine endogenă (*Actinomyces israeli*, un pseudofung strict anaerob).

Micozele sistemice secundare (care apar pe organisme imunodeprimante), foarte rare încă, dar cu o incidență în creștere, sînt produse de obicei de fungul oportunist *Candida albicans*, mai rar de *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* sp. ș.a.

Micozele sistemice pun probleme foarte complexe de diagnostic clinic și de laborator, precum și de terapie.

Diagnosticul clinic este foarte dificil, deoarece nu există manifestări caracteristice, cu excepția cazurilor cu determinări pulmonare cu evoluție prelungită. Boala trebuie suspectată la toate persoanele care au factorii favorizanți amintiți și care prezintă o alterare inexplicabilă a stării lor anterioare.

Evoluția poate fi uneori acută, mai ales în septicemiile cu *Candida albicans* care apar la copiii aflați sub tratament antibiotic intens. Aspectul este acela al unei septicemii bacteriene, însoțită uneori de șoc și insuficiență renală acută.

Mai frecvent evoluția este subacută, cu febră moderată, uneori intermitentă, alterarea progresivă a stării generale și apariția eventuală a unor determinări viscerale diferite, mai ales pulmonare, dar și cutanate, osteoarticulare, endocardice, meningocerebrale, hepatice, splenice, renale, osoase

etc. În unele cazuri, manifestările infecțioase sistemice sînt moderate și tranzitorii, pe primul plan evoluînd diferitele manifestări viscerale. Așa este actinomicoza care se caracterizează prin apariția după diferite traumatisme tisulare (extracții dentare, fracturi mandibulare, intervenții pe colon) a unor tumefacții dureroase, dure, cu evoluție cronică — de multe luni — spre abcedare, fistulizare, cicatrizare, totul pe un fond febril discret, cu alterare minimă a stării generale. Leziunile sînt situate mai ales cervicofacial, toracopulmonar și abdominal, dar și pe membre, piele etc.

Metodele paraclinice — radiologia, endoscopia etc. — permit depistarea unora dintre determinările viscerale, fără însă a sugera etiologia micotică, decît doar pe baza evoluției prelungite, cu tendința la necroză, abcedare, cicatrizare.

Explorările nespecifice de laborator nu ajută diagnosticul etiologic, ele avînd caracterul general al infecțiilor sistemice.

Diagnosticul etiologic este pus doar prin metode microbiologice (vezi Micozele pulmonare). Se urmărește evidențierea microscopică a fungilor în puroi, spută, țesuturi și se fac culturi pe mediul Sabouraud și medii uzuale (aerobe și anaerobe) din sînge, puroi, urină, țesuturi, catetere, proteze valvulare. Evidențierea candidelor doar pe tegumente, mucoase sau în spută nu are semnificație, decît dacă ele sînt în cantitate mare, persistentă. Diagnosticul de candidiază sistemică poate fi bine susținut prin prezența cîtorva hemoculturi succesive pozitive la un bolnav cu aspect septicemic necateterizat venos (cateterele pot produce candidemii tranzitorii).

Reacțiile serologice și intradermo-reacțiile cu antigene fungice au valoarea limitată.

Terapia de bază este cu medicamentele antifungice administrate sistemic prelungit: amfotericină B (*Fungizone*), 5-fluorocitozină, clotrimazol (*Canesten*) (vezi subcap. Micozele pulmonare). În unele candidiaze sistemice incipiente, sterilizarea cu *Stamicin*, *Pimafucin* a focarului inițial digestiv (administrare *per os*) sau de la nivelul arsurilor (administrare locală) poate permite organismului-gazdă rezolvarea fungemiei. Scoaterea cateterelor contaminate și mai ales a protezelor valvulare contaminate este indispensabilă pentru vindecarea septicemiilor, respectiv a endocarditelor fungice.

Actinomicoza se tratează prelungit (săptămîni, luni), uneori repetat, cu penicilină G, ampicilină, tetraciclină, lincosanide sau cotrimoxazol.

Focarele abcedate, fistulizate (mai ales abdominale, dar uneori și cele pulmonare, cerebrale, osteoarticulare, subcutanate etc.) pot beneficia de asocierea terapiei chirurgicale.

Foarte importantă este corectarea imunodeprimării prin tratarea bolilor de fond. Administrarea de *factor de transfer* poate și levamisol (*Decaris*, 1,2—2,5 mg/kilocorp/24 ore 2 zile consecutiv pe săptămînă) este foarte eficientă în candidiaza granulomatoasă cronică.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Alexander M. — Candidiasis, *Med. Klin.*, 1972, 67, 1 233.
Ellard T., Alestig K., Wahlén P. — Treatment of disseminated candidiasis with 5-fluorocytosine, *J. Infect. Dis.*, 1974, 130, 151.

* * * — Epidemiologie und Mikrobiologie der einheimischen Systemmykosen, *Med. Klin.*, 1971, 66, 846.

Fausser U. — Erfolgreiche Therapie einer Candida-Sepsis mit interstiziellen Pilz-pneumonie, *Dtsch. med. Wschr.*, 1973, 98, 1 207.

Feifel G., Wiebecke B., Boyer J. — Chirurgische Aspekte zur Diagnostik und Therapie der Aktinomykose, *Dtsch. med. Wschr.*, 1974, 99, 1 016.

Schieff W. și colab. — Chemotherapy of candidiasis, *Brit. med. J.*, 1974, 1, 78.

15.9. LEPTOSPIROZELE

Leptospirozele sînt infecții sistemice de gravitate variată, răspîndite pe tot globul, transmise de la animale (rozătoare, porcine, cîini, bovidee) care sînt des excretoare sănătoase de leptospire. Transmiterea se face de obicei indirect, prin apă sau alimente contaminate cu urină, sau — mai rar — direct, prin contact cu animalele sau țesuturile lor. Transmiterea inter-umană este excepțională. Leptospirele pătrund prin piele, mucoase sau conjunctive și se diseminează hematogen, producînd leziuni mai ales în rinichi, ficat, meninge, dar și în multe alte organe.

Există peste 20 de serotipuri de leptospire patogene pentru om, cu habitus animal preponderent, cu virulență și tropism organic diferit la om. *Leptospira icterohaemorrhagiae* (șobolani) produce mai frecvent forme severe cu icter, insuficiență renală, hemoragii (boala Weil). *L. pomona* (porcine și bovidee), *L. canicola* (cîine), *L. hebdomadis* (rozătoare), *L. grippotyphosa* (rozătoare), *L. wolffi* ș.a. produc boli febrile acute nediferențiate, mai ușoare, deseori cu manifestări renale și meningiene, rareori severe cu insuficiență hepatorenală.

Diagnosticul clinic este sugerat de apariția după 1—2 săptămîni de la contactul infectant (de exemplu, o baie într-o apă naturală) a unui debut febril brusc cu cefalee, mialgii, grețuri, vărsături, uneori tuse cu expectorație hemoptoică, diaree. Conjunctivele sînt congestionate. După 4—5 zile apar uneori erupții discrete maculopapuloase, rareori cu evoluție hemoragică și — cîteodată — semne discrete de iritație meningiană, rareori adenopatii și splenomegalie. Febra evoluează frecvent bifazic: după cca o săptămîină de manifestări infecțioase generale puțin diferențiate urmează o remisiune parțială de 2—3 zile și apoi o nouă fază febrilă de 2—7 zile în care pot deveni mai evidente determinările organice. În formele severe se adaugă icter de tip mixt (colestatic și hepatocelular), manifestări hemoragice, insuficiență renală, pneumonii, miocardite (uneori foarte tardive), evoluție spre moarte. Boala poate fi confundată clinic cu multe infecții acute diferite.

Examenenele nespecifice de laborator sugestive pentru leptospiroze sînt: leucocitoza (direct proporțională cu gravitatea cazului, cu polinucleoză neutrofilă), VSH mult crescută și — foarte frecvent — modificări urinare (albuminurie, piurie aseptică, hematurie, cilindrurie), ureea și creatinina serică crescute.

Foarte frecvent — chiar la bolnavii fără semne clinice de iritație meningiană — există anomalii ale L.C.R. Ele apar uneori tardiv, chiar după scăderea febrei. L.C.R. este clar, cu proteine și număr de celule mononucleare moderat crescute (cîteva zeci). Uneori meningita este manifestă și clinic, cu aspect tipic de meningită seroasă. În cazurile severe cu șoc și manifestări hemoragice există semne de coagulare

intravasculară diseminată (trombocitopenie, fibrinopenie etc.). Deseori, chiar în lipsa icterului, se întâlnesc creșteri moderate ale bilirubinemiei, transaminazelor, fosfatazei alcaline, testelor de disproteinemie.

Diagnosticul etiologic poate fi precizat bacteriologic și mai ales serologic.

Leptospirele pot fi rareori evidențiate microscopic, dificil și cu erori posibile, prin examinarea pe câmp întunecat a sedimentului bine centrifugat din sânge sau urină (după o centrifugare ușoară anterioară pentru îndepărtarea celulelor). Se mai pot face, tot cu randament slab, frotiuri colorate Giemsa sau imunofluorescent. Leptospirele se găsesc în sânge la începutul bolii, apar în urină către sfârșitul ei, putând persista luni. Ele pot fi găsite și în țesuturile (ficat, rinichi) obținute la necropsie.

Cultivarea leptospirelor, metodă neuzuală, se poate face în prima săptămână din sânge pe medii semisolide (mediul Fletcher) sau lichide (mediul Stuart, sau peptonă cu ser de iepure 7—10%). Mai târziu, leptospirele pot fi izolate din urina — alcalinizată prin administrarea anterioară de bicarbonat de sodiu — prin cultivarea pe medii cu adaos eventual de 5-fluorouracil, neomicină, sulfatiazol sau cicloheximid, pentru inhibarea bacteriilor eventual prezente. Se inoculează 1—2 picături de produse patologice în mai multe tuburi cu câte 5 ml mediu care sînt incubate la 30°C. Pozitivarea se produce în 1—2 săptămîni.

Reacțiile serologice, pe seruri pereche recoltate la un interval de 10 — 14 zile, reprezintă metoda de diagnostic cea mai frecvent folosită.

Reacția de fixare a complementului cu antigen fixat de *L. biflexa* varianta Patoc, comun multor sero-

tipuri de leptospire patogene pentru om, este ușor de efectuat. Ea este folosită pentru trierea serurilor pozitive. Titrurile semnificative (egale sau mai mari de 1/16) apar după 7 zile de boală. Cu ajutorul ei nu se poate determina însă serotipul.

Reacția de aglutinare microscopică (cu antigene vii sau formolate) sau de liză (antigene vii) se practică separat cu circa 20 de serotipuri antigenice de leptospire, în scopul determinării celui implicat în cazul respectiv. Testul — laborios, dar foarte sensibil — este considerat pozitiv cînd titrurile sînt egale sau mai mari de 1/100. În cazul unei singure determinări, au valoare doar titrurile egale sau mai mari de 1/600. Deoarece pot exista reacții încrucișate (prin coaglutinine) sau paradoxale (creșterea titrurilor în fața alte serotipuri decît cel în cauză), este foarte recomandabil să se repete reacțiile în convalescență, considerîndu-se ca semnificativ pentru etiologie serotipul pentru care există titrurile cele mai mari (deseori de 1/10 000 — 1/30 000).

Aglutinarea pe lamă (cu amestec de antigene formolate) și testul hemolitic specific de gen (cu antigen de *L. biflexa*) sînt mai simple, cu reactivi preparabili comercial și destul de sensibile, fapt care explică utilizarea lor crescîndă.

Tratamentul cu antibiotice are o eficiență contestată, în orice caz nu foarte mare, chiar dacă este aplicat precoce. Se folosește, pe perioada febrilă, penicilina G 5—10 mega U.I. sau tetraciclină 2—3 g/24 ore, începute cît mai precoce. Se adaugă tratamente simptomatice și — în cazurile severe — perfuzii, eventual corticosteroizi, hemodializă (în insuficiență renală severă), heparină (în prezența semnelor de coagulare intravasculară diseminată).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Bacalbașa V., Vacs L. — Contribuții la studiul clinic al leptospirozei în județul Galați, *Viața med. (Buc.)*, 1969, 14, 739.
- Berman S. J. și colab. — Sporadic anicteric leptospirosis in South Vietnam, *Ann. int. Med.*, 1973, 79, 167.
- Carbon C. L. — Leptospiroses, *Gaz. med. Fr.*, 1973, 80, 4 341.
- Kathe J., Mochmann H. — (sub redacția) — *Leptospiren und Leptospiren*, Gustav Fischer Verlag, Jean, 1967.
- Schöndorf Th., Hey D. — Zur Pathogenese der Blutungsneigung beim Morbus Weil, *Schweiz. med. Wschr.*, 1974, 104, 503.

15.10. TOXOPLASMOZA

Infecție sistemică produsă de protozoarul intracelular *Toxoplasma gondii*, toxoplasmoza este foarte frecventă pe tot globul sub forma ei subclinică, populația adultă trecând prin infecție în unele regiuni până la 80—90%. Există variații ale incidenței infecției după zona geografică, după obiceiurile culinare, profesiunea și contactul cu animalele, mai ales cu pisicile tinere (mai mari de 6 luni), principalul rezervor de infecție din momentul în care începe să prindă șoareci de la care se infectează.

Omul se infectează prin ingerarea de chisturi care se găsesc în materiile fecale ale pisicilor și în solul poluat cu ele. Chisturile sînt foarte rezistente (multe luni) în mediul exterior umed. O altă cale de infecție este consumul de carne crudă — sau insuficient tratată termic — de bovine, porcine sau ovine infectată cu trofozoiti de *Toxoplasma gondii*.

Infecția interumană orizontală (de la om la om) este foarte rară. Infecția verticală (de la mamă la embrion sau făt, intrauterin, prenatal sau în

cursul travaliului) este însă posibilă, în special dacă mama se infectează — cu sau fără manifestări clinice — în cursul sarcinii. În aceste cazuri se produce pe cale hematogenă o infecție a placentei care duce la avort sau la apariția unei toxoplasmoze congenitale. Infecțiile survenite la începutul sarcinii produc embrionului — până la naștere — leziuni organice definitive, netratabile, în timp ce acelea produse mai tardiv determină fătului leziuni viscerale multiple, dar uneori influențabile prin tratament.

Toxoplasmoza evoluează de cele mai multe ori *acut sau subacut* (cîteva săptămîni sau luni), după care IgG specifice persistă îndelungat în titruri mici, conferind un grad de protecție față de reinfecții. Există și posibilitatea rară a unor infecții *cronice*, ciclice — cu persistență îndelungată a parazitului în ganglionii mezenterici — și cu posibile exacerbari de placentită în cursul gravidității, fapt care determină avorturi repetate sau nașterea unor copii cu toxoplasmoză congenitală. Persistența infecției intrauterine este neconfirmată unanim.

Interesul maxim al diagnosticării toxoplasmozei este la gravide, din cauza fetopatiilor și avorturilor posibile, precum și la nou-născutul viabil care poate face o boală acută gravă sau prelungită. Un interes mai redus îl prezintă celelalte forme cistigate ale copilului mai mare și adultului (în special cele cu complicații — miocardită, corioretinită), sau ale persoanelor imunodeprimite la care boala poate evolua grav.

Diagnosticul toxoplasmozei, mai ales la gravide, punîndu-se de cele mai multe ori doar pe prezumții clinice și date serologice, antrenează mari responsabilități — profesionale și mo-

rale — datorită deciziilor importante pe care le determină (întreruperea cursului sarcinii, riscul nașterii unui copil cu malformații, riscurile unei chimioterapii prolongate). Ca atare, el pretinde o deosebită competență din partea clinicianului care ia decizia și a medicului de laborator care o sprijină prin date obiective.

Diagnosticul toxoplasmozei este în general greu de făcut, din cauza manifestărilor clinice deseori absente, puține sau necaracteristice, a greutății evidențierii agentului patogen și a deficiențelor metodelor serologice actuale.

De obicei, medicul este pus în fața a două probleme practice: *diagnosticul unei boli manifeste* — acute, subacute sau cronice, sechelare — și *depistarea unei infecții subclinice* — recentă, actuală sau prelungită — la persoane cu factori de risc: femei sau gravide cu avorturi repetate sau cu copii malformați în antecedente.

Criteriile epidemiologice — contactul cu pisicile tinere, cu solul poluat cu fecalele lor, cu toxoplasme vii (în laborator) sau consumul de carne crudă — pot sprijini uneori suspiciunea de toxoplasmoză.

Diagnosticul clinic este doar prezumtiv din cauza aspectului necaracteristic.

Forma dobândită a adultului și copilului, de cele mai multe ori subclinică, evoluează rareori ca o boală subfebrilă de 1—3 săptămâni, întovărită de manifestări infecțioase generale discrete, de o faringită acută și mai ales de o adenopatie cervicală posterioară, uneori adenopatie periferică generalizată, dar neînsoțită de splenomegalie. Cîteodată apar erupții maculopapulose generalizate, cu o durată de cîteva zile. Boala se vindecă

spontan, uneori după cîteva recăderi, în 3-6 luni.

Rareori se întîlnesc manifestări organice variate: miocardite (uneori severe), meningoencefalite, pneumonii, uveite, sau fenomene infecțioase generale necaracteristice, intense și prelungite (toxoplasmoza tifoidică). Infecția primară de laborator evoluează uneori grav.

Toxoplasmoza la persoanele imunodeprimare (limfoame și hemopatii maligne, neoplasme, terapie imunodeprimantă) evoluează deseori grav, cu encefalită sau sub forme tifoidice. Imunodeprimarea poate duce la reactivarea unei infecții vechi latente.

Avortul unic sau — mai rar — repetat (contestat de unii autori) poate fi singura expresie a infecției toxoplasmoze. Suspiciunea de toxoplasmoză se va pune în aceste cazuri doar după eliminarea altor cauze infecțioase și neinfecțioase, locale și generale, cum sînt malformațiile și bolile inflamatorii genitale, cauzele hormonale, imunologice, infecția luetică, listerioza ș.a.

Coriorietinitele toxoplasmoze sînt de obicei congenitale, expresie a infecției intrauterine. Ele sînt descoperite uneori doar la adult și pot avea un mers progresiv. Uveita primară a adultului, încă contestată de unii autori, ia de obicei forma unei coriorietinite centrale exsudativ-granulomatoase. Diagnosticul diferențial de alte etiologii (tuberculoasă, reumatismală etc.) se face greu, prin serologie. Confirmarea este excepțională, făcîndu-se doar prin izolarea parazitului sau evidențierea anticorpilor în umoarea apoasă.

Toxoplasmoza congenitală (conatală) are aspecte variate în funcție de faza de dezvoltare a sarcinii în care s-a produs infectarea mamei. Infecțiile survenite în primul trimestru duc la avort sau la producere de leziuni orga-

nice multiple, ireversibile care determină nașterea de feți morți, de malformații (encefalopatii grave cu calcificări cerebrale, mortale în câteva luni, sau microcefalie, hidrocefalie, tulburări de dezvoltare psihomotorie și endocrină, corioretinite cicatriceale). Infecțiile survenite mai târziu se pot manifesta la naștere prin cianoză, dispnee, miocardită, pneumonie interstițială, convulsii. Există însă și forme oligosimptomatice (subicter, hepatosplenomegalie), sau asimptomatice care trebuie urmărite un an, sau pînă la înfirmarea suspiciunii prin examene neurologice, radiografii cranienne, ECG, EEG și — mai ales — prin examenul fundului de ochi și cercetarea IgM specifice (IgG pot fi transmise de la mamă transplacentar, nefiind o mărturie de infectare intrauterină a fătului).

Diagnosticul de laborator este singurul care poate confirma etiologia. Certitudinea sa crește în cazurile — puține — în care există și manifestări clinice sugestive.

zați, organe și țesuturi provenite de la necropsie, L.C.R., urină, sînge periferic, spută, materii fecale. Produsele trebuie să fie cercetate cît mai repede de la recoltarea de la bolnav, sau de la deces. Parazitul se caută pe preparate proaspete, pe frotiuri colorate Giemsa, sau pe secțiuni histologice. Prezența de chisturi în țesuturi nu demonstrează o infecție activă. Din produsele foarte proaspete se poate izola parazitul prin inoculare intraperitoneală la șoarece. Animalul trebuie verificat în prealabil a fi indemn de o infecție spontană și trebuie izolat ulterior de alte animale de la care s-ar putea suprainfecta.

Examenale serologice sînt investigațiile de laborator cel mai frecvent utilizate în practică, dar ele nu pot diferenția — decît în condiții speciale — un contact mai vechi cu parazitul de o infecție acută, sau mai ales de una cronică, dar încă activă sau cu posibilitatea de reactivare.

Infecția cu toxoplasme, clinic manifestă sau subclinică, determină o

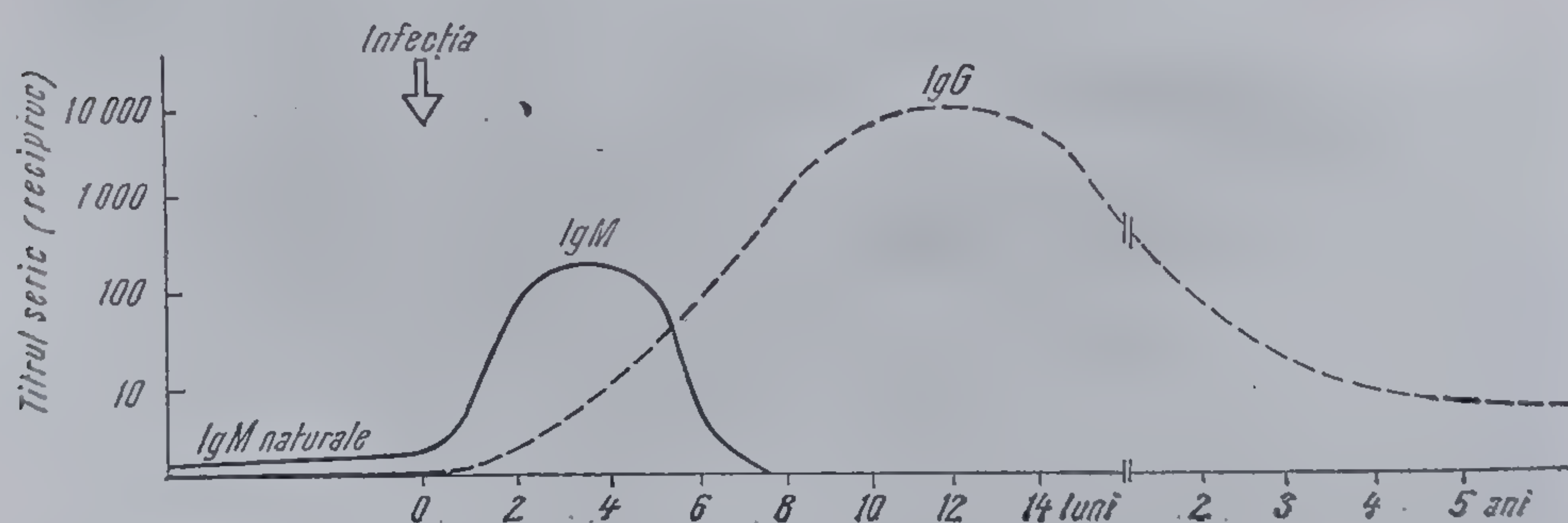


Fig. 15.5. — Dinamica IgG și IgM specifice în toxoplasmoza dobîndită.

Evidențierea agentului patogen are valoarea maximă dar este rareori realizabilă. Ea se poate face în resturile ovulare chiuretate, placentă, lohii, sînge menstrual, ganglioni limfatici exci-

reație imunologică umorală tradusă prin apariția precoce de IgM (fig. 15.5.) care persistă relativ puțin (cîteva luni). IgG apar mai târziu, cresc mai lent, dar persistă îndelung (ani).

Există variate tehnici de evidențiere a anticorpilor serici, fiecare având avantaje și dezavantaje. Precizarea diagnosticului de toxoplasmoză acută sau prelungită, dar încă cu potențial

rescendență — la interval de 7—10 zile — pozitive în titru egal sau mai mare de 1/640 pot avea indicația de întrerupere a cursului sarcinii, conform dispozițiilor legale actuale. Dacă al 2-lea

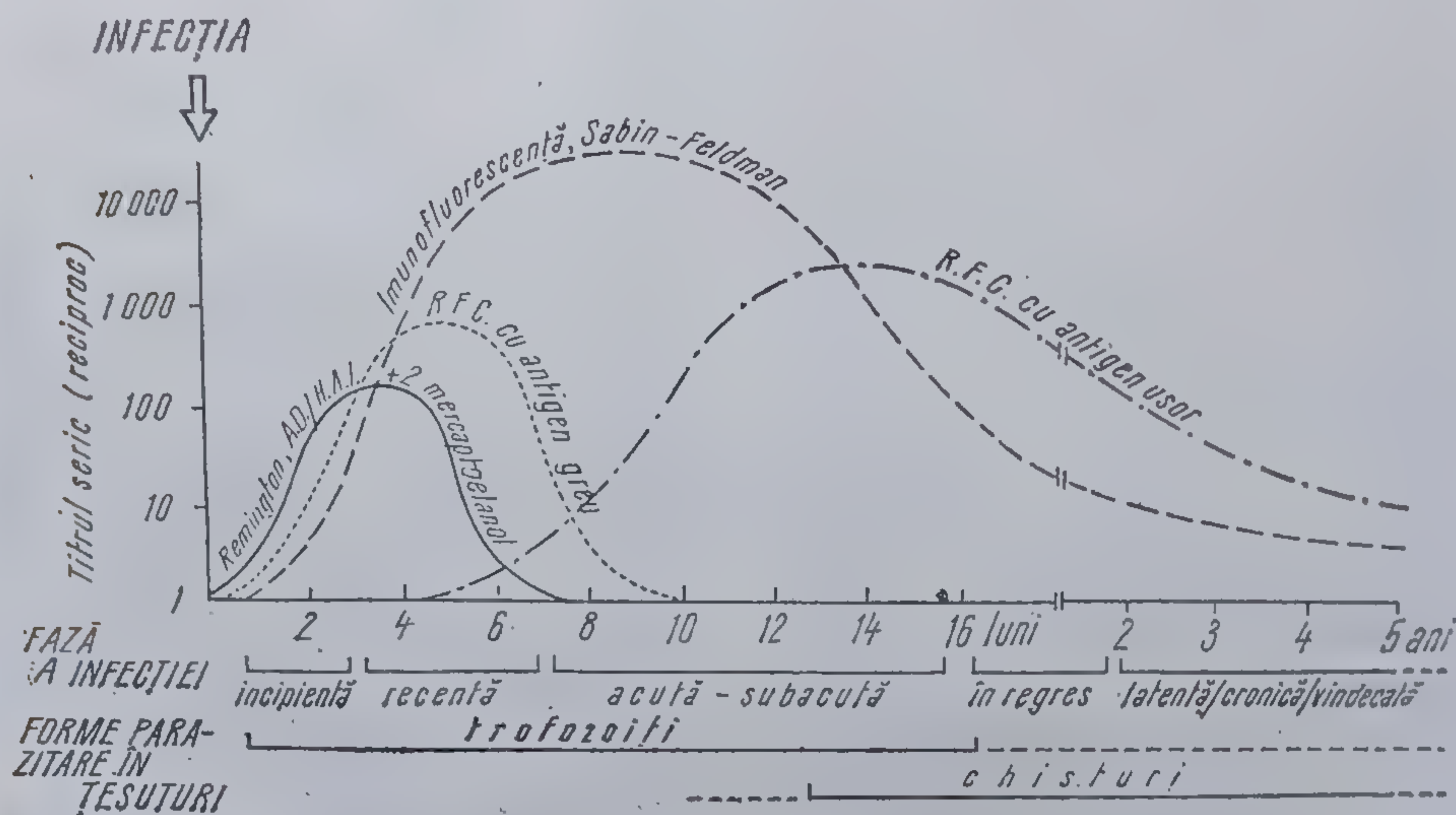


Fig. 15.6. — Dinamica diverselor reacții serologice în toxoplasmoza dobândită.

A. D. = aglutinare directă; H. A. I. = hemaglutinoinhibare; R.F.C. = reacție de fixare a complementului.

evolutiv sau de a produce complicații, se face cu șanse mai mici de erori doar prin urmărirea în dinamică a titrurilor la cel puțin 2 determinări succesive, distanțate cu 10—14 zile, efectuându-se preferabil 2 tipuri de reacții pe același ser (fig. 15.6.). La nou-născut serologia se face în singele recoltat din cordonul ombilical.

Testul imunofluorescent indirect este printre cele mai curent utilizate. El are avantajul utilizării unui antigen îndelung conservabil și neinfecțios. Dezavantajul său constă în faptul că evidențiază mai ales IgG cu persistență îndelungată. Gravidele în primele 3 luni de gestație care au semne clinice și două reacții de imunofluo-

titru scade, se repetă a 3-a oară reacția, după alte 7—10 zile.

Acest test concordă foarte mult cu testul Sabin-Feldman pe care tinde tot mai mult să-l înlocuiască, datorită accesibilității tehnice mai mari.

Testul Remington constă în evidențierea IgM specifice prin imunofluorescență. Tratarea serului cu 2-mercaptoetanol, substanță care suprimă acțiunea IgM și a IgG produse precoce, indică prezența acestor imunoglobuline dacă determină o scădere mai mare de 2 ori a titrului obținut cu alte reacții serologice (R.F.C., aglutinare directă etc.). Demonstrarea IgM specifice în titru mare, mai ales în dinamică ascendentă, are valoare mare în diagnos-

tic, indicînd o infecție actuală în evoluție, iar la nou-născut o infecție intrauterină. Trebuie să se țină seama însă de existența frecventă a unor titruri mici de *IgM specifice naturale* la persoane neinfectate. Apariția *IgG* specifice, după scăderea titrurilor mari de *IgM*, confirmă realitatea unei infecții actuale (persoanele cu *IgM* naturale nu produc ulterior *IgG* specifice).

Reacția de fixare a complementului beneficiază de o tehnică standardizată, fapt care permite compararea rezultatelor provenite din laboratoare diferite. Efectuată cu *antigene grele* (preparate pe ouă embrionate), ea evidențiază anticorpi care apar precoce și dispar repede, foarte utili pentru diagnosticul unei infecții actuale, evolutive. Efectuată cu *antigene ușoare* (exsudat peritoneal de șoarece), ea evidențiază anticorpi ce apar mai târziu și persistă mai mult, avînd o valoare asemănătoare cu imunofluorescența și testul Sabin-Feldman. Titrurile de la care RFC încep să aibă o semnificație sînt egale sau mai mari de 1/32.

Testul de culoare Sabin-Feldman, cel mai specific și sensibil, este tot mai rar folosit, deoarece este dificil tehnic, prezintă riscul de infecție de laborator prin folosirea drept antigen a paraziților vii și pentru că se pozitivizează relativ tardiv, rămînînd apoi îndelungat pozitiv. Titrurile egale sau mai mari de 1/32 pledează în favoarea unei infecții mai recente, dar doar titrurile foarte mari sau ascendente au o semnificație mai fermă.

Reacția de aglutinare directă (AD) este influențată mai ales de *IgM* specifice și de aceea are titrurile maxime (pînă la 1/4 000) la începutul infecției, pentru scurtă vreme (săptămîni). Titruri mici de *IgM* direct aglutinante

pot fi găsite însă și la persoane normale, neinfectate (*IgM* specifice naturale), ele nefiind însă urmate de apariția de *IgG* specifice.

Hemaglutinarea indirectă (HAI), cu hematii de oaie tratate cu glutaraldehydă, este produsă de prezența de *IgG*, dar și de *IgM* (poate fi combinat cu tratarea cu 2-mercaptoetanol).

Testul cu latex este simplu de efectuat, dar încă prea puțin experimentat.

În general, interpretarea serologiei este foarte mult îngreunată de variația mare a tehnicilor și reagenților folosiți (chiar în același laborator) și de subiectivitatea unor citiri (de exemplu, imunofluorescența indirectă). Apare astfel posibilitatea frecventă a unor erori în diferențierea unei boli actuale (acută sau acutizată), de o infecție veche vindecată sau inactivă, sau de prezența anticorpilor naturali lipsiți de semnificație patologică.

Interpretarea poate fi mult ușurată și valoarea serologiei crescută prin mai multe metode, preferabil folosite împreună:

— Practicarea pe același ser a cel puțin 2 tipuri diferite de reacții serologice, preferabil unele dependente de *IgM* și altele dependente de *IgG*. Dinamica ascendentă a *IgM* specifice urmată de aceea a *IgG* specifice asigură serologiei, actualmente, certitudinea maximă.

— Standardizarea tuturor tipurilor de reacții serologice prin comparare cu un ser etalon de referință furnizat de OMS și exprimarea rezultatelor în unități internaționale, sau măcar controlarea riguroasă a tehnicilor cu diverși martori, inclusiv seruri provenite de la numeroase persoane sănătoase. Compararea rezultatelor serologice furnizate de laboratoare diferite pentru un același ser, sau de ace-

lași laborator pentru mai multe seruri ale aceluiași bolnav, este posibilă corect doar prin folosirea de tehnici standardizate, cu rezultate exprimate în U.I.

— Repetarea, cel puțin încă o dată, a primului set de reacții serologice, la interval de 2—3 săptămîni, pentru a aprecia dinamica titrurilor.

Titrurile de anticorpi pot oscila spontan în cursul sau după infectare, pot scădea în săptămîni sau luni după tratamentele etiologice reușite, sau pot fi falsificate de reacții încrucișate întîlnite în infecțiile cu *Trichomonas* și *Sporocystis* care trebuie întotdeauna investigate la bolnavii cu forme clinice atipice de toxoplasmoză.

Prezența unor titruri mici, constante, de anticorpi, la o gravidă poate fi interpretată ca o protecție relativă la reinfecție sau reactivări, dar care nu exclude total aceste posibilități.

Intradermoreacția cu toxoplasmină indică doar un contact anterior cu parazitul, deoarece persistă îndelungat pozitivă după infecție. Ea este potențial periculoasă pentru embrion sau făt, așa încît nu va fi practică la gravide.

Examenul histologic al adenopatiei toxoplasmoze poate evidenția aspectul caracteristic al limfadenitei Piringer-Kuchinka: hiperplazie foliculară, aglomerări neregulate de histiocite epitelioide — mai ales în zona corticală și paracorticală — care încalcă, caracteristic, marginile centrilor germinativi, distensie a sinusurilor subcapsulare și trabeculare de către celule „monocitoide”. Uneori se evidențiază și chisturi de *Toxoplasma*. Biopsia ganglionară asociată cu testul Remington permit diagnosticul cel mai precis al toxoplasmozei acute dobîndite.

Terapia etiologică este relativ satisfăcătoare în faza de multiplicare

a parazitului din toxoplasmoza dobîndită acută a copilului și adultului. Rezultatele sînt incerte și cu posibilități de recrudescență în formele cronice, inclusiv cele asimptomatice. Ea este foarte puțin activă în corioretinitele cîștigate și inefficientă în formele congenitale. Terapia trebuie individualizată, iar indicațiile sînt foarte frecvent dificil de pus. Forma dobîndită se vindecă de obicei fără complicații, chiar dacă nu este tratată.

Terapia antiparazitară este indicată în toate formele în care se poate stabili o evolutivitate: toxoplasmoza ganglionară, miocardita, unele meningoencefalite. Se mai aplică și în formele inactive ale gravidelor cu avorturi în antecedente — în vederea menținerii sarcinii — precum și în cele ale gravidelor cu copii anteriori malformați, la care sarcina a depășit primul trimestru.

Cea mai activă terapie este combinația de sulfamide (sulfadiazină 6 g, sau sulfametină 0,5 g/24 ore, sau asocieri de 2—3 sulfamide) cu pirimetamină (*Daraprim*) 50 mg/24 ore timp de o săptămînă, apoi 25 mg/24 ore în zilele următoare (doza pentru adulți). Se fac 2—6 cure de cîte 2—3 săptămîni, separate de intervale de 2—4 săptămîni. Chimioterapicele pătrund greu în celulele parazitare și acționează mai ales pe trofozoiti, nu și pe chisturi. Ele au efecte adverse, uneori accentuate, datorită administrărilor prelungite (toxicitate hematologică, intoleranțe, pigmentări, miocardite), iar pirimetamina este potențial teratogenă pentru embrion. Adaosul de acid folic 10—15 mg/24 ore scade efectele toxice ale pirimetaminei, fără a-i afecta eficiența.

Cotrimoxazolul (*Septtrin*, *Biseptol*) pare de asemenea activ în scheme

asemănătoare, discontinue, de asemenea și clindamicina, dar ele sînt încă insuficient experimentate.

Spiramicina (*Rovamicine*) este considerată doar de unii autori ca tratament de elecție, mai ales pentru gravide (2—3 g/24 ore, mai multe săptămîni sau luni la rînd, sau cu intervale libere). Mulți autori o consideră de eficiență nedovedită.

Controlul eficienței terapiei se face clinic — în toxoplasmoza boală — și serologic în toate formele. Sub efectul favorabil al terapiei, titrurile de anticorpi scad în decurs de mai multe luni, fără ca aceasta să fie un argument ferm de vindecare.

Gravidele cu toxoplasmoză dobîndită sau cronică aflate în primul trimestru pot fi propuse pentru întreruperea sarcinii, sau tratate pe tot parcursul sarcinii. Sarcinile mai mari de 3 luni sînt tratate în cure de cîte o lună, separate de 15 zile pauză, cu spiramicină 2—3 g/24 ore, sau pirimetamină 25 mg (teratogenă) + sulfadiazină 3 g/24 ore asociate cu acid folic 15 mg/24 ore și vitamine B, sub control hematologic săptămînal.

Nou-născuții cu toxoplasmoză clinică sau subclinică sînt tratați în cure discontinue de 3—4 săptămîni cu spiramicină 50 mg/kilocorp/24 ore, timp de 1 an, sau pînă la înfirmarea suspiciunii. Unii autori recomandă începerea tratamentului cu o cură de sulfadiazină + pirimetamină + prednison timp de 3 săptămîni, continuînd apoi cu spiramicină.

Corioretinitele sînt puțin influențate de tratamentul etiologic. Ele beneficiază mai mult, dar totuși în măsură redusă, de tratamentele nespecifice (medicamente antiinflamatorii etc.).

Profilaxia vizează aproape exclusiv toxoplasmoza congenitală și avorturile.

Ea se face prin tratamente etiotrope aplicate înainte sau în cursul gravidității. O altă măsură aplicabilă acestor femei este evitarea contactului cu pisicile și a consumului de carne crudă. În rest, infecția foarte larg răspîdită, este foarte greu — și probabil inutil — a fi prevenită, mai ales la femei, unde existența unui contact anterior cu parazitul creează un grad de protecție față de toxoplasmoza congenitală.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Alexander M. — Epidemiologie, Klinik und Therapie der Toxoplasmose, *Med. Klin.*, 1970, 65, 283.
- Bals M., Căruntu F., Duminică A., Bocârnea C., Predoviciu F., Angelescu C., Toma E. — Toxoplasmoza adultului. Probleme de diagnostic, *Bacteriologia (Buc.)*, 1976, 21, 125.
- Baufine-Ducrocq H., Couzineau P., Peloux Y., Desmonts G. — Agglutination des toxoplasmes, intérêt de l'emploi systématique du 2 mercapto éthanol, *Feuil. Biol.*, 1974, 15, 35.
- * * * — Buletinul M. S., 1976, 28, Nr. 4, p. 1.
- Desmonts G., Baufine-Ducrocq H., Couzineau P., Peloux Y. — Anticorps toxoplasmiques naturels, *Nouv. Presse méd.*, 1974, 3, 1 547.
- Desmonts G., Niel G., Gentilini M., Couvreur J. — Standardisation du sérodiagnostic de la toxoplasmose, *Nouv. Presse méd.*, 1973, 2, 1 601.
- Dorfman R. F., Remington J. S. — Value of lymph-node biopsy in the diagnosis of acute acquired toxoplasmosis, *New Engl. J. Med.*, 1973, 299, 878.
- Fuhr R. — Vergleichende serologische Untersuchungen auf Toxoplasma-Antikörper mittels Sabin-Feldman — Test und Immunofluoreszenzverfahren, *Dtsch. med. Wschr.*, 1974, 99, 949.
- Gellé P. și colab. — Le pronostic foetal dans les formes évolutives de toxoplasmose décelées au cours de la gestation, *Rev. franç. Gynec.*, 1975, 70, 339.

- Karim K. A., Ludlan G. B. — Serological diagnosis of congenital toxoplasmosis, *J. clin. Path.*, 1975, 28, 383.
- Kimball A. C., Kean B. H., Fuchs T. — Toxoplasmosis: risk variations in New York City obstetric patients, *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1974, 119, 208.
- Kocher R., Haensch G. — Neuere Gesichtspunkte zur Behandlung der Toxoplasmosen, *Dtsch. med. Wschr.*, 1973, 98, 1 920.
- Monnier J. G. și colab. — À propos du dépistage systématique de la toxoplasmosis acquise chez la femme enceinte. Prévention de la toxoplasmosis congénitale, *Rev. franç. Gynec.*, 1975, 70, 325.
- Putschara W. G. J. — Can toxoplasmic lymphadenitis be diagnosed histologically? *New Engl. J. Med.*, 1974, 119, 913.

15.11. TRICHINOZA

Trichinoza este o infecție sistemică a omului și a altor mamifere produsă de nematodul *Trichinella spiralis*, întâlnit pe toată suprafața globului. Omul se infectează prin consumul de carne insuficient tratată termic, de porc și rareori de urs, mistreț sau alte mamifere care se infectează reciproc, mai ales prin intermediul șobolanilor. Chisturile ajunse în tubul digestiv sînt digerate și eliberează larvele care copulează, producînd fenomene digestive. Femelele rezultate pătrund, timp de 1—4 luni, prin sistemul circulator în mușchii scheletici și — doar în cazurile grave — în miocard și sistemul nervos central, determinînd manifestări locale și sistemice toxice și de hipersensibilizare. În țesuturi larvele încep să se închisteze după cca. 3 săptămîni, se calcifică în cca. 6—18 luni și mor în 5—10 ani. După încheierea închistării manifestările clinice încetează.

Boala apare uneori în focare epidemice produse de consumul cărnii aceluiași animal.

Diagnosticul clinic este de cele mai multe ori imposibil, imensa majoritate a cazurilor evoluînd asimptomatic, sau cu manifestări clinice foarte ușoare și necaracteristice.

În formele medii apar, la 1—2 zile după prînzul infectant, tulburări digestive necaracteristice (dureri abdominale, grețuri, diaree) și rareori febră, alterarea discretă a stării generale, corespunzătoare perioadei de invazie. Perioada de migrare, suprapusă spre sfîrșit cu cea de închistare, începe la circa o săptămîină de la infectare și durează 1—2 (6) săptămîni. Acum apar manifestări sugestive: edeme ale feței, pleoapelor și uneori ale mîinilor, congestie și hemoragii conjunctivale, cîteodată erupții urticariene, hemoragii subunghiale „în așchie“, adenopatii dureroase, febră (uneori înaltă, neregulată), cefalee, dureri musculare cîteodată foarte accentuate, uneori dispnee, tulburări de masticatie, de vorbire, de deglutiție.

În formele severe apar manifestări miocardice (tahicardie, insuficiență cardiacă congestivă, alterări ale ECG), neurologice (sindrom meningoencefalic cu L.C.R. normal, uneori cu delir, psihoze, comă, sindrom polinevritic, miastenic, poliomieltic etc.), oculare (dureri ale globilor, chemozis, fotofobie, tulburări de vedere), respiratorii (bronșită, pneumonie bacteriană prin superinfecție).

La începutul perioadei de închistare se poate produce o agravare a bolii cu toxemie, deshidratare, insuficiență circulatorie, complicații infecțioase și moarte subită sau în decurs de 1—2 luni, în cașexie.

Vindecarea se produce progresiv, în cazurile grave, foarte lent.

Investigația nespecifică de laborator cea mai constant sugestivă este leucograma care evidențiază o eozinofilie absolută (peste 500/mm³), apărută în cursul săptămânii a 2-a și care poate atinge, în formula leucocitară, 80%. Ea este prezentă deseori și la cazurile asimptomatice din eventualul focar epidemic, putând constitui un criteriu epidemiologic de diagnostic, alături de consumul cărnii infectate.

Eozinofilia poate să dispară către sfârșitul formelor foarte grave.

Alte explorări nespecifice pot evidenția hipergamaglobulinemie, hipalbuminemie (în cazurile grave), creșterea ușoară a transaminazelor. V.S.H. este normală în lipsa superinfecției bacteriene.

Serologia specifică (fixarea de complement, imunofluorescența, precipitarea pe larve înghețate, testul cu latex sau bentonită) se pozitivează către săptămâna a 3-a și rămâne pozitivă mulți ani, valoare diagnostică având numai virarea de la negativ la pozitiv în cursul bolii.

Intradermoreacția de tip imediat cu antigene larvare se pozitivează după 2 săptămâni și rămâne pozitivă până la 20 de ani. Ea este utilă mai ales în depistarea unor infecții anterioare (studii epidemiologice).

Biopsia musculară, efectuată preferabil din deltoid sau triceps sural, poate permite evidențierea larvelor sau a chisturilor, începând din săptămâna a 3-a, prin examinarea cu obiectivul $\times 10$ a unui fragment foarte mic de mușchi presat între două lame.

Tratamentul formelor ușoare și medii este igienodietetic (repaus, aport alimentar și lichidian suficient) și simptomatic (antipiretice, analgetice). Formele severe se tratează intensiv nespecific: restabilirea echilibrului hemo-

dinamic, caloric, antibioticoterapia complicațiilor septice etc. Prednisonul în doze de 0,5—1 mg/kilocorp/24 ore, administrat preferabil în doză unică dimineața, o dată la două zile, influențează rapid favorabil edemele, urticaria și uneori manifestările miocardice și neurologice.

Terapia etiologică cu tiabendazol (*Mintezol*, *Thiabendazol*) în doză de 50 mg/kilocorp/24 ore (maximum 3 g/24 ore), în 2 prize zilnice timp de 5—7 zile este eficace în perioada de invazie, și inconstant și îndoielnic în cea migratorie. Medicamentul poate produce uneori efecte adverse (cefalee, grețuri, vărsături, amețeli).

Profilaxia se realizează prin tratarea termică corectă a cărnii. Refrigerarea ucide larvele doar dacă se face la -15°C 20 de zile, sau la -18°C timp de 1—3 zile. Controlul cărnii de porc prin trichinoscopie este eficace, dar nu este aplicat în sacrificările din sectorul particular.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Clark P. S., Brownsberger K. M., Saslow A. R. și colab. — Bear meat trichinosis. Epidemiologic, serologic and clinical observations from two Alaska outbreaks, *Ann. Int. Med.*, 1972, 76, 951.
- Wand M., Lyman D. — Trichinosis from bear meat. Clinical and laboratory features. *J. Am. med. Ass.*, 1972, 220, 249.

15.12. STRONGILOIDIAZA

Strongiloidiaza este o infecție intestinală, uneori cu determinări sistemice, produsă de nematodul *Strongyloides stercoralis*. Ea este endemică în regiunile tropicale și mai rară în cele temperate.

Parazitul are variate cicluri de dezvoltare, din care decurg moduri de infectare și aspecte clinice diferite. Femela adultă (de cca 2 mm lungime) produce ouă din care apar larve rabditiforme foarte mobile, lungi până la 700 μ m, care se găsesc în intestinul subțire, colon și uneori în căile biliare și pancreatice. Pe sol, acestea se transformă în larve filariforme infectante care pătrund prin piele, principală cale de infecție, ajung pe cale circulatorie în plămâni, apoi în faringe și intestin unde produc ouă. Ciclul acesta se poate dezvolta și numai în sol care poate deveni astfel izvor de infecție și în lipsa gazdei umane. Larvele rabditiforme se pot transforma în larve filariforme infectante și în intestin, putând determina autoinfecții, fapt care explică persistența — uneori pe zeci de ani — a infecției, precum și infectarea foarte masivă întâlnită uneori. Infecția se transmite mai rar pe cale digestivă și prin contact.

Diagnosticul clinic este dificil, neexistând manifestări caracteristice.

Infecția comportă de cele mai multe ori un număr mic de paraziți și evoluează asimptomatic.

În formele cu infecție medie, pătrunderea larvelor filariforme în piele poate produce erupții urticariene, uneori recidivante, iar mobilizarea lor sub piele poate produce, mai ales în regiunea perianală, o erupție serpiginoasă pruriginoasă asemănătoare cu cea din *larva migrans* cutanată. În infecțiile mai mari uneori pot apărea tulburări ușoare digestive (dureri vagi abdominale, meteorism, diaree alternând cu constipație, grețuri, vărsături), și/sau respiratorii (tuse, bronhospasm, dispnee, opacități pulmonare).

Infecțiile masive sînt rare și apar mai ales la bolnavii imunodeprimați

prin boli de fond sau iatrogene (corticosteroizi, citostatice) la care este mult favorizată autoinfecția. În aceste cazuri pot apărea manifestări severe intestinale (diaree severă cu sindrom de malabsorbție, colită ulceroasă cu perforație intestinală, ocluzie intestinală), hepatice (hepatomegalie, hepatită cronică), neurologice, complicații prin superinfecții bacteriene (antrenarea bacteriilor prin mucoasa intestinală) și — eventual — moarte.

Infecția poate persista mulți ani, cu eventuale recrudescențe produse de înmulțirea exagerată a paraziților, favorizată de diferitele cauze de scădere a rezistenței organismului-gazdă.

Investigația nespecifică de laborator cea mai sugestivă este leucograma care arată o eozinofilie absolută importantă, mai ales în cazurile în care se produc autoinfecții. În formele severe eozinofilia scade.

Fixarea de complement cu antigen filarian este pozitivă în cca 2/3 dintre cazuri.

Diagnosticul este precizat de obicei prin evidențierea larvelor mobile în fecale, lichidul duodenal, rareori în spută, prin examinarea microscopică a preparatelor proaspete cu obiectivul $\times 10$ — $\times 20$. Deoarece numărul larvelor variază în timp, fiind uneori foarte mic, cercetarea larvelor trebuie repetată de câteva ori. Asocierea metodelor de concentrație și cultivare (metoda simplă pe cărbune animal) poate crește randamentul diagnosticului.

Examenul radiologic poate sugera etiologia parazitară a unui ileus paralitic la un bolnav cu eozinofilie, dacă evidențiază un duoden dilatat, rigid, ulcerat, obstrucția jejunului proximal și dilatarea restului său. În aceste cazuri terapia vermicidă poate evita uneori intervenția chirurgicală.

Tratamentul etiologic se face, cu rezultate favorabile, în peste 75% dintre cazuri, cu tiabondazol (*Min-tezol*, *Thiabendazol*) în doză de 50 mg/kilocorp/24 ore (nu mai mult de 3 g/24 ore), administrat în 2 doze zilnice, timp de 2—3 zile. Medicamentul poate produce efecte adverse (cefalee, grețuri, vărsături, amețeli). La sfârșitul tratamentului și după 2—3 luni trebuie repetate examenele coproparazitologice, deoarece uneori este necesară repetarea terapiei. Rezultate mai slabe se obțin cu pamoat de pirvinium (*Vermigal*), la copii 75—100 mg/24 ore și la adulți 150 mg/24 ore, timp de o săptămână, și cu levamisol (*Decaris*).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Căruntu V., Golăscu M., Rătescu R. — Probleme de diagnostic și tratament apărute în cursul evoluției a două cazuri de strongiloidoză la adult, *Viața mod.*, 1966, 13, 1 469.
- Cookson I. B., Montgomery R. D., Morgan A. V., Tudor R. W. — Fatal paralytic ileus due to strongyloidiasis, *Brit. med. J.*, 1972, 4, 771.
- Dăncescu P., Rădulescu S. — Cercetări asupra diagnosticului strongilidozei. Metoda de cultivare cu cărbune în cutii închise, *Microbiol., Parazitol., Epidem. (Buc.)*, 1967, 12, 35.
- Toma L. și colab. — Eficacitatea și toleranța Thiabendazolului în tratamentul strongilidozei. *Viața mod. (Buc.)*, 1975, 22, 107.

BOLILE INFECȚIOASE DE IMPORT

O serie de boli infecțioase virale, bacteriene, parazitare și micotice se întâlnesc — datorită anumitor particularități complexe etiologice, epidemiologice și de nivel de dezvoltare socială — numai în zonele tropicale unde produc un număr mare de îmbolnăviri localnicilor, dar și persoanelor străine aflate în trecere. Datorită dezvoltării vertiginoase a schimburilor de persoane între diferite zone ale globului, aceste boli se întâlnesc rareori, dar cu incidență în creștere, și în Europa. Bolile tropicale reprezintă un capitol vast și complex al patologiei infecțioase care poate fi bine cuprins doar de tratatele de specialitate. Medicii de toate specialitățile trebuie însă să cunoască diagnosticul, terapia și profilaxia cîtorva dintre ele, cu precădere a celor care sînt deosebit de importante fie prin gravitatea lor imediată, fie prin potențialul mare epidemiologic. În acest grup se situează mai ales malaria, variola și holera. Criteriile epidemiologice sînt principalele

elemente de suspiciune în toate bolile infecțioase de import.

Bineînțeles, nu trebuie omis faptul că unele boli foarte mult limitate ca extindere în Europa sînt încă relativ frecvente în regiunile tropicale (febra tifoidă și alte salmoneloze, dizenteria bacilară, rickettsiozele, difteria, tuberculoza, hepatita virală, bruceloza, parazitozele intestinale, rabia etc.).

O problemă practică este controlul persoanelor aparent sănătoase — origine sau întoarse dintr-o zonă tropicală — în vederea descoperirii unei eventuale infecții latente, precum și investigațiile necesare în caz de manifestări clinice necaracteristice.

Tratamentul trebuie făcut oriunde și imediat după punerea diagnosticului în malarie, mai ales în cea produsă de *Plasmodium falciparum*. Terapia abcesului hepatic amibian și a helmintiazelor intestinale poate fi făcută și în afara serviciilor specializate. Celălalte boli produse de protozoare și helminți trebuie tratate doar de medici experimentați, în servicii cores-

punzătoare dotate material, date fiind numeroasele efecte secundare și necesitatea de a controla eficiența terapiei și eventual de a o modifica.

Profilaxia acestor boli prin izolare are o importanță deosebită în variolă, holeră, pestă, unde trebuie luate măsuri speciale foarte urgente de evitarea extinderii lor.

Riscurile cele mai mari de infectare sînt în bolile bacteriene și virale, în malarie și amibiază, unde este suficient un contact unic, chiar cu o cantitate mică de microorganisme. În celelalte boli parazitare (helmintiaze, leishmanioză, tripanosomiază, schistosomiază, filariază ș.a.) riscul de infectare este mult mai mic, direct proporțional cu intensitatea contactului cu mediul (în general redus la persoanele care nu sînt localnice). Forme tipice, deseori severe, de parazitoze fac doar persoanele indigene, care sînt repetat infestate, în timp ce persoanele expuse temporar fac forme ușoare, atipice, mai greu de diagnosticat.

16. 1. ATITUDINEA FAȚĂ DE PERSONELE PROVENITE DIN ZONELE TROPICALE

Trierea persoanelor aparent sănătoase. Este recomandabil ca persoanele întoarse din zonele tropicale, mai ales dacă au avut o rezidență mai îndelungată în condiții igienice și profilactice defectuoase, să fie investigate pentru descoperirea unei infecții aflate încă într-un stadiu preclinic.

Examenul clinic va insista asupra tegumentelor (micoze superficiale, noduli de oncocerchiază, depigmentări și zone anestezice în lepră etc.), splinei și ficatului.

Examenul coproparazitologic se face macroscopic și microscopic cu tehnici

adecvate pentru depistarea chisturilor, ouălor și larvelor, menționîndu-se laboratorului zona geografică din care provine persoana. Examenul trebuie repetat de 2—3 ori consecutiv și apoi după încă 1—3 luni. Un examen repetat negativ, mai ales prin metode de concentrare, exclude — practic — infestarea.

Examenul hematologic obișnuit poate depista o eozinofilie (peste 400/mm³), caracteristică pentru helmintiazele care au o fază de dezvoltare tisulară: ascariidiază, schistosomiază, anchilostomiază, filariazele, *larva migrans* viscerală (toxocariază). În schistosomiazele și anchilostomiazele vechi, eozinofilia apare doar după uciderea paraziților prin terapie.

Eozinofilia tropicală prelungită (pînă la 60% din 30 000—50 000 leucocite/mm³), frecventă în India, este expresia unei filariaze fie oculte, fie manifestată prin astenie, tuse, accese de tip astmatic, febră, adenopatie sau splenomegalie, iar tardiv și prin opacități pulmonare diseminate care seamănă cu tuberculoza. Diagnosticul este precizat serologic și prin tratamentul de probă cu dietilcarbamazină (*Notézine*, *Hetrazan*, *Banocide*) p.o. 6 mg/kilocorp/24 ore, în 3 doze postprandiale, timp de 2—3 săptămîni.

Lipsa eozinofiliei bineînțeles că nu exclude helmintiazele.

Cercetarea paraziților malariei pe frotiuri și picături groase de sînge poate depista *Plasmodium falciparum* la unele persoane sănătoase — mai ales copii — imune, originare din zone endemice.

Reacțiile serologice pentru parazitozele digestive (cele mai utile sînt testele imunofluorescente) au valoare diagnostică numai dacă sînt intens pozitive și — mai ales — în context cu datele epidemiologice și clinice. Ele sînt utile frecvent în depistarea

amibiazei, chistului hidatic, fasciolarzei și schistosomiazei, în special a celei intestinale. Există însă în evoluția acestor boli și perioade negative serologice.

Examenul sedimentului urinar poate depista, la persoane aparent indemne, hematurie și ouă ovalare cu spin terminal, caracteristice pentru *Schistosoma haematobium*.

Radioscopia pulmonară permite depistarea tuberculozei, a unor micoze sau parazitoze pulmonare (paragonimiază), precum și a unor infiltrate pulmonare cu eozinofile din cursul unor parazitoze.

Urografia și cistoscopia se practică doar la persoanele care au hematurie, pentru depistarea modificărilor anatomice caracteristice schistosomiazei urinare.

16. 2. ATTUDINEA FATĂ DE BOLNAVII CU MANIFESTĂRI NECARACTERISTICE

Multe din bolile dobândite în zonele tropicale încep cu manifestări clinice necaracteristice, tablourile sugestive conturându-se doar după o durată foarte variabilă. Cunoașterea patologiei infecțioase existente în regiunea de proveniență este foarte utilă pentru orientarea diagnosticului prezumtiv.

16.2.1. FEBRĂ INEXPLICABILĂ URMATĂ DE ALTE MANIFESTĂRI

Ea poate avea cauze, aspecte și asocieri simptomatice variate. Bolnavii febrili vor fi internați și izolați până la precizarea etiologiei.

16.2.1.1. MALARIA

Malaria este cauza unei febre inexplicabile în peste 50% din cazuri. Ea apare de obicei în primele 2—3 săptămâni de la întoarcere. Uneori — mai ales la persoanele care au primit chimioprofilaxie — ea poate apărea după mai multe luni, până la 1 an.

Se fac imediat și repetat examene ale frotiurilor și picăturilor groase din sânge și, în caz de confirmare a diagnosticului (nu și în mod empiric, de probă), se aplică imediat terapia antimalarică. Dacă rezultatele sînt negative se completează investigațiile de laborator cu hemograma, examenul de urină, urocultura, hemocultura, coprocultura (pentru *Salmonella typhi*), examenele coproparazitologice și se face examenul radiologic pulmonar, scintigrafia hepatică etc.

16.2.1.2. ABCESUL AMIBIAN HEPATIC

Abcesul amibian hepatic poate apărea după luni și ani de la întoarcerea din orice zonă tropicală. Febra inexplicabilă poate persista luni. Sugestive sînt durerile din hipocondrul sau dinspre baza hemitoracelui drept, hepatomegalia. Examenul coproparazitologic sînt rareori utile. Scintigrafia hepatică și serologia specifică au valoare foarte mare ca și — în caz de suspiciune mai mare — tratamentul de probă care duce de obicei în câteva zile la defervescență. Se folosește cu rezultate excelente metronidazol 2,5—4 g/24 ore la adulți, 35 mg/kilocorp/24 ore la copii, asociat eventual cu clorochin 300—400 mg/24 ore la adulți, timp de cca 7 zile, sau tinidazol (*Fasigyn*) 1,5—2 g/24 ore la adulți, 50—60 mg/kilocorp/24 ore la copii, în doză zilnică unică, timp de 5 zile.

16.2.1.3. SCHISTOSOMIAZA URINARĂ

Schistosomiaza (bilharziaza) urinară este produsă de trematodul *Schistosoma haematobium*, vierme extrem de larg răspândit în Africa și mult mai puțin în bazinul mediteranean și India. Boala se transmite prin contactul tegumentar cu apa care conține cercarii care pot produce uneori, în primele zile, o dermatită iritativă la locul pătrunderii lor. Boala poate începe, după o incubatie de 2 luni până la 2 ani, cu febră mică și astenie. La europeni poate apărea din primele 2—8 săptămâni sindromul Katayama, caracterizat prin dureri abdominale, urticarie, tuse, hepato- și/sau splenomegalie. Manifestările caracteristice apar ulterior: hematurie, mai ales terminală, disurie, polakiurie, uneori diaree mucosanguinolentă, eozinofilie. Diagnosticul este confirmat de găsirea în sedimentul urinar de ouă caracteristice (ovalare, cu un spin terminal) și prin depistarea urografică a unor modificări anatomice. Serologia, mai ales imunofluorescența, are rol secundar în diagnostic.

Tratamentul etiologic se face cu niridazol (*Ambilhar*), 20—30 mg/kilocorp/24 ore, p.o., timp de 7 zile, hycanthon (*Etrenol*) 3 mg/kilocorp/24 ore, intramuscular, doză unică, lucanthon (*Miracil D*) 1—1,2 g/24 ore p.o. 3—5 zile, repetat lunar de 3 ori, sau metrifonat (*Bilarzil*, *Dipterex*, *Neguvon*) 7,5—10 mg/kilocorp, doză unică, repetată de 2—3 ori, la 2—4 săptămâni interval. Se mai poate folosi stibofen 6,3% (*Fuadin*), un derivat trivalent de antimoniu, injectat intramuscular în doze progresive, începând cu 2—3,5 ml și crescând zilnic până la 5 ml, apoi la fiecare 2 zile, până la un total de 50—60 ml. Rezultatele sînt bune în

infecțiile recente. În cele vechi pot fi necesare intervenții urologice.

16.2.1.4. SCHISTOSOMIAZA INTESTINALĂ

Schistosomiaza (bilharziaza) intestinală este produsă de trematodele *Schistosoma mansoni* — răspândită în anumite regiuni din Africa și America de Sud — și *Schistosoma japonicum*, existentă în Extremul Orient.

Boala începe uneori cu un stadiu invaziv, în primele zile după contactul cu apa care conține multe cercarii: dermatită iritativă, febră, tuse, dureri abdominale, diaree, splenomegalie, eozinofilie.

Faza toxemică și de hipersensibilizare, produsă de migrarea tisulară a larvelor, apare după 2—8 săptămâni de la infestare și se caracterizează prin febră mare, frisoane, astenie, tuse, dureri abdominale, diaree sanguinolentă, hepatosplenomegalie, adenopatii, eozinofilie. Rectoscopia evidențiază o mucoasă cu edem, mici hemoragii și ulceratii. În materiile fecale și mucoasa rectală se găsesc ouă caracteristice, ovalare și cu un spin lateral. Această fază, care se aseamănă clinic cu dizenteria severă (cu care se poate și asocia), sau cu febra tifoidă, durează mai multe săptămâni, până la 3 luni.

Urmează faza intestinală cronică, datorită leziunilor ireversibile intestinale, hepatosplenice, pulmonare, nervoase. Bolnavul are dureri abdominale, diaree cronică uneori sanguinolentă, obstrucție intestinală (prin formare de polipi), ciroză hepatică cu hipersplenism și hipertensiune portală, uneori manifestări cardiopulmonare, nervoase, cutanate. În materiile fecale se găsesc numeroase ouă, mucoasa

rectală este edemațiată, granulară, friabilă, cu polipi.

Tratamentul se face ca la schistosomiaza urinară, cu mențiunea că *Schistosoma japonicum* este în general mai rezistentă la chimioterapie (chimioterapicele lucanthon și hycanton sînt inactive). Rezultatele sînt foarte bune în infecțiile care nu au încă determinări extraintestinale. Uneori sînt necesare intervenții chirurgicale pentru ocluzie intestinală sau hipertensiune portală cu hipersplenism.

16.2.1.5. LEISHMANIAZA VISCERALĂ

Leishmaniaza viscerală (kala-azar), infecție produsă de protozoarul *Leishmania donovani* și transmisă de flebotomi, există în bazinul mediteranean, Africa, Asia de Sud-Est, America de Sud. După o incubatie de 1—2 luni, rareori cîțiva ani, apare — lent sau progresiv — o febră intermitentă sau remitentă care durează 2—6 săptămîni, apoi este întreruptă de perioade de apirexie, sau persistă la un nivel mic multe luni. În leishmaniaza africană, febra este precedată uneori de apariția unui șancru de inoculare — la locul înțepăturii — care evoluează spre cicatrizare. Febra este însoțită de o stare generală bună, deși bolnavul are o splenomegalie importantă, hepatomegalie, adenopatii periferice și o colorație cenușie a tegumentelor. Diagnosticul este sprijinit de găsirea unei leucopenii și hiperglobulinemii, cu testul de formolgelificare pozitiv. Confirmarea etiologiei se face prin găsirea protozoarului în macrofagele din concentratul leucocitar de pe marginea frotiurilor din sângele periferic, din produsul de puncție splenică sau hepatică, din măduva osoasă și uneori din ganglionii limfatici. Parazitul poate fi izolat prin hemoculturi pe mediul NNN incubat

la 28°C, sau prin inocularea singelui la hamsteri. Serologia are valoare diagnostică ajutătoare.

Tratamentul etiologic se face cu compuși pentavalenți de antimoniu. Stibogluconatul de sodiu (*Pentostam*, *Solustibosan*) se injectează intramuscular zilnic 0,6 g, timp de 10—15 zile, repetat identic după o pauză de 10—15 zile. *Glucantim* se injectează intramuscular 0,06—0,1 g/kilocorp la fiecare 2 zile, pînă la un total de 12—20 injecții. La bolnavii care nu suportă derivații de antimoniu se folosesc diamidinele: pentamidin isetionat (*Lo-midin*) intramuscular 2—4 mg/kilocorp/24 ore, timp de 15 zile, sau hidroxistilbamidin isetionat 250 mg/24 ore intravenos lent (la adulți) timp de 10 zile, 7 zile pauză, apoi încă 2 cure similare. În cazurile rezistente la terapie se poate folosi amfotericina B (*Fungizone*) în perfuzii intravenoase de 4—6 ore, începînd cu 1 mg/24 ore și ajungînd la 1 mg/kilocorp la fiecare 2 zile, pe o durată totală de 50—70 de zile. Rezultatele sînt în general foarte bune.

16.2.1.6. TRIPANOSOMIAZA AFRICANĂ

Tripanosomiaza africană (boala somnului) este produsă de protozoarele *Trypanosoma gambiense* și *Trypanosoma rhodesiense* transmise prin înțepătura de glosine (musca tze-tze). După o incubatie de 2—3 săptămîni, uneori mult mai lungă, apare o febră neregulată, intermitentă (cu aspect mai acut pentru *Trypanosoma rhodesiense*) care se extinde pe multe luni, precedată uneori de un șancru cu evoluție lent regresivă la locul înțepăturii. Bolnavii se debilitază progresiv, devin anemici, apar poliadenopatii, mai ales cervical posterior, erupții variate, edeme localizate, splenomegalie, tahicar-

die, cefalee. După câteva luni sau ani, se instalează o meningoencefalomielită cronică care duce aproape întotdeauna la moarte în 4—8 luni. Etiologia este precizată prin găsirea protozoarului în sângele periferic, ganglionii limfatici sau L.C.R., direct sau prin concentrare, în preparat umed, apoi prin colorare Giemsa. Parazitul poate fi izolat prin inocularea produselor patologice la cobai sau șobolani. Reacțiile serologice se folosesc mai mult pentru depistarea în masă.

Stadiile incipiente se tratează cu suramin (*Germanin*, *Bayer* 205, *Antrypol*, *Moranyl*) soluție proaspătă 10% injectată intravenos 0,5 g, apoi la intervale de 4—7 zile câte 1—1,5 g, până la un total de 5—10 g, sau cu pentamidin (*Lomidin*) 3—4 mg/kilocorp/24 ore, în injecții intramusculare zilnice, sau la 2 zile. Melarsoprol (*Mel B*), activ în toate stadiile, se injectează lent intravenos 3,6 mg/kilocorp, doză unică, repetată eventual 3 zile succesiv. În cazurile severe se repetă cura după 3 săptămâni.

Faza meningoencefalitică se poate trata și cu triparsamid (*Tryparson*, *Tryponarsyl*, *Novatoxyl*) 35—50 mg/kilocorp/24 ore în injecții intravenoase o dată pe săptămână, până la o doză totală de 25—35 g. În cazurile severe sau rezistente la terapie se poate utiliza nitrofurazon (*Furacin*) 1 500 mg/24 ore la adulți, 30 mg/kilocorp/24 ore la copii, timp de 10 zile, repetând eventual cura după o pauză de câteva zile. Rezultatele sînt bune în fazele incipiente, mai slabe tardiv.

16.2.1.7. FILARIAZELE

Filariazele sînt infecții ale țesutului subcutanat și limfaticelor produse de diverse nematode din familia *Filaridea* și transmise de țînțari. Ele au

aspecte clinice variate în funcție de etiologie.

Filariazele limfatice sînt produse de *Wuchereria bancrofti* — întâlnită în Africa, America de Sud, Asia și Australia — și de *Brugia malayi* — existentă numai în Asia. Ele pot începe, după o incubatie de peste 3 luni (de obicei 8—12 luni), cu episoade febrile, de obicei puțin intense, mialgii, cefalee, grețuri, vărsături, care durează timp de câteva săptămîni. De obicei se asociază — pe săptămîni și luni — episoade de limfangită dureroasă situată preponderent la membrele inferioare, uneori interesînd cordonul spermatic și testiculele, cu extensie centrifugă și cu adenită regională, care evoluează uneori spre abcedare. După mai mulți ani, pot apărea progresiv obstrucții limfatice, cu îngroșarea pielii și edem (elefantiazis), hidrocel, chilocel. Pe parcurs, apar deseori noi episoade inflamatorii acute însoțite de eozinofilie. Etiologia poate fi precizată doar după câteva luni de la începutul bolii, dar nu și în fazele avansate, prin demonstrarea microfilariei în sângele recoltat din lobulul urechii și examinat direct în picătură groasă, frotiuri și preparate umede, sau prin metode de concentrație. Deoarece microfiliile pot fi prezente uneori doar periodic în sânge, prelevările se vor face atît în timpul zilei cît și la ora 22. Testul de provocare cu dietilcarbamazină (*Notézine*), 100 mg urmat de recoltarea sîngelui după 45 min., permite găsirea microfilariei la orice oră.

Tratamentul se face de către specialist cu dietilcarbamazină (*Notézine*, *Hetrazan*, *Banocide*), 6 mg/kilocorp/24 ore p.o. în 3 prize postprandiale, timp de 10—21 zile, repetînd eventual cura după 3—4 săptămîni. Sînt posibile reacții alergice care se tra-

tează cu corticosteroizi. Abcesele filariene trebuie incizate.

16.2.1.8. FEBRELE HEMORAGICE

Febrele hemoragice sînt boli acute foarte grave produse de diverse virusuri cu rezervor animal. Arbovirusurile pot produce febrele hemoragice (de Crimeea, Omsk, Congo, pădurea Kyasanur, Bolivia, dintre care unele pot apărea și în Europa), febra galbenă (Africa și America), febra hemoragică dengă. Arenavirusurile pot produce febra de Lassa (Africa) și febra hemoragică de Argentina (virusul Junin). Virusuri neclasificate — care par înrudite între ele — produc boala Marburg și febra de Sudan și Zair (virusul E izolat în 1976).

După o incubatie de 3—10 zile apare, de obicei brusc, o febră mare, cu cefalee, mialgii, stare generală alterată. Din ziua a 3-a — a 4-a apar hemoragii ale mucoaselor respiratorii și digestive, uneori grețuri, vărsături, diaree, erupții generalizate și convulsii. Febrele hemoragice de Coreea, Crimeea, Europa Centrală și Balcani se însoțesc des de un sindrom renal cu anurie și apoi poliurie. În formele grave apare șoc în ziua a 5-a — a 7-a. În boala Marburg și febra galbenă poate apărea insuficiență hepatică. Frecvent există leucopenie, trombocitopenie, semne de coagulare intravasculară diseminată. Mortalitatea este de 30—60%, dar există probabil și forme benigne, sau chiar asimptomatice ale infecției. Diagnosticul etiologic se poate face — prin investigații virusologice și serologice — doar în laboratoare specializate. Singele, sputa, picăturile Flüge, produsele de necropsie și excrețiile sînt extrem de contagioase, trebuind să fie foarte atent manipulate. Izolarea

și dezinfectia trebuie să fie foarte riguroase.

Terapia constă în combaterea șocului, a coagulării intravasculare diseminate (cu heparină), tratarea anemiei, a dezechilibrelor hidroelectrolitice și a insuficienței renale. Plasma de convalescent (recoltată după a 3-a săptămîină de la început și verificată că nu este infecțioasă), în 1—2 injecții de cîte 250 ml, pare să amelioreze uneori prognosticul.

Sindroame febrile hemoragice mai pot fi întîlnite în unele septicemii, leptospiroze și variola gravă.

16.2.1.9. VARIOLA

Variola începe cu febră mare, cefalee, lombalgii, uneori cu o erupție maculopapuloasă tranzitorie. Ea trebuie suspectată la persoanele cu febră inexplicabilă, întoarse nu mai mult de 2 săptămîni din regiuni endemice.

16.2.1.10. FEBRA DENGĂ

Febra dengă, boală produsă de un arbovirus răspîdit în multe regiuni tropicale și subtropicale și transmisă mai ales de *Aedes aegypti*, începe după o incubatie de 4—6 zile cu febră, cefalee, dureri și congestie a globilor oculari, artromialgii accentuate, adenopatii și deseori erupții tranzitorii scarlatiniforme sau rujeoliforme. Simptomele dispar după 2—3 zile, dar se pot reinstala după alte 2 zile, sub o formă atenuată. Diagnosticul etiologic se poate face virusologic și serologic. Boala evoluează ușor și necesită doar un tratament simptomatic. În Asia, reinfecțiile produc deseori forma foarte gravă de febră hemoragică dengă.

16.2.1.11. PESTA

Pesta, boală foarte gravă produsă de *Yersinia pestis*, este transmisă de purice de la diverse rozătoare printre care infecția este endemică în toate continentele, cu excepția Australiei și în mare măsură a Europei. Pneumonia pestoasă și, mult mai puțin, pesta bubonică se pot transmite interuman. Boala începe brusc după o incubatie de 1—8 (15) zile, cu frisoane, febră mare, alterare rapidă a stării generale, vărsături, delir. Uneori este vizibilă leziunea primară veziculară, la locul înțepăturii puricelui. Cel mai frecvent, boala ia aspectul bubonic, caracterizat prin apariția — mai ales în regiunea inghinală — a bubonului format din aglomerarea câtorva ganglioni tumefiați, cu edem și hemoragie în jur, dureroși și care abcedează în 1—2 săptămâni. Alteori, boala ia aspectul unei septicemii fulminante, fără buboane, a unei pneumonii hemoragice primare sau secundare sau — mai rar — a unei meningite. Diagnosticul etiologic este pus prin evidențierea în frotiurile din puroi, spută, L.C.R., a unor cocobacili gram-negativi, colorați bipolar, uneori capsulați, imobili. Ei pot fi rapid identificați prin imuno-fluorescență. Culturile se fac din aceleași produse și din sânge, incubarea făcându-se de preferință la 28°C. Din săptămâna a 2-a se pozitivează reacțiile serologice.

Tratamentul se face de urgență cu tetraciclină sau cloramfenicol 4—6 g/24 ore, streptomycină 2—4 g/24 ore sau — în pesta bubonică — cu sulfamide. Boala se declară și se izolează riguros. Contactii de pneumonie pestoasă trebuie termometrizați de 2 ori pe zi și tratați 10 zile cu tetraciclină 1 g/24 ore, sau cu sulfamide,

eventual din categoria celor cu acțiune prelungită de tip sulfalen (*Longum*).

Febra tifoidă, tuberculoza, rickettsiozele (tifosul murin, scrubtifosul, febra Q), bruceloza și alte infecții încep și ele cu febră necaracteristică. Evoluția clinică și examenele de laborator pot preciza etiologia.

16.2.2. TULBURĂRILE GASTROINTESTINALE

Ele sînt o altă manifestare frecvent întâlnită la persoanele venite din regiunile tropicale.

Gastroenteritele acute (cele mai multe cu etiologie nedeterminabilă, probabil virală), *toxiinfecțiile alimentare* (cu *Salmonella*, *Staphylococcus* enterotoxig, *E. coli* enteropatogeni, vibrioni parahemolitici etc.), *dizenteria shigeliană*, *giardiaza* (lambliaza) și *diareea călătorilor* (cu etiopatogenie obscură) sînt cele mai frecvente.

Dizenteria amibiană și cea *schistosomiazică* (*Schistosoma mansoni* și *Schistosoma japonicum*) au de obicei un început mai insidios și o evoluție prelungită, deseori cu debilitate progresivă. Rectoscopia și examenul coproparazitologic precizează etiologia.

Dizenteria amibiană se tratează radical cu metronidazol 2 500 mg doză unică/24 ore, timp de 3 zile, sau 1 500 mg/24 ore (25—35 mg/kilocorp/24 ore la copii) în 3 doze, timp de 5 zile, sau cu tinidazol (*Fasigyn*) 2 g/24 ore (50—60 mg/kilocorp/24 ore la copii), priză zilnică unică, timp de 3 zile (vezi Abcesul amibian hepatic).

Holera poate începe cu o diaree ușoară, dar de obicei ea este foarte severă, cu scaune abundente apoase, deshidratare rapidă și colaps. Diagnosticul etiologic se face prin coprocultură. Salmonellele pot produce și ele o boală asemănătoare (*Cholera nostras*).

Verminozele produc rareori diaree. *Strongiloidiaza* poate determina uneori un aspect de toxiinfecție alimentară.

Malaria cu Plasmodium falciparum poate începe cu diaree dizenteriformă febrilă care duce repede la deshidratare. În sânge pot exista doar rari paraziți care trebuie persistent căutați.

16.2.3. MANIFESTĂRILE CUTANATE

Pot avea semnificații și etiologii diverse.

16.2.3.1. ONCOCERCHIAZA

Oncocerchiaza, filariază produsă de *Onchocerca volvulus* și transmisă de musculițe din genul *Simulium*, este foarte larg răspândită în Africa Centrală și America Centrală. Ea se exteriorizează printr-o erupție papuloasă pruriginoasă, abundentă sau — în formele cu infestare masivă și prelungită — printr-un număr variabil de noduli subcutanați, cu diametru de la câțiva mm la câțiva cm. Complicațiile principale sînt oculare, ele putînd duce la orbire. Diagnosticul etiologic se face prin găsirea microfilariei în mici fragmente superficiale de piele scoase cu o lamă de ras de pe coapse, fese, regiunea creștelor iliace și scapulară, examinate în preparat umed. Testul Mazzotti constă în administrarea de dietilcarbamazină (*Notézine*) 50—100 mg *per os*, după care erupțiile existente se accentuează.

Tratamentul se face de către specialist și — eventual — de oftalmolog, cu prudență din cauza reacțiilor alergice produse de paraziții uciși. De obicei se administrează dietilcarbamazină (*Notézine*, *Hetrazan*, *Banocide*) *per os* în doze progresive: ziua I

50 mg; ziua II 150 mg; ziua III 300 mg; ziua IV și următoarele 600—750 mg/24 ore, timp de 2—3 săptămîni. Cura se repetă de 2—3 ori, la interval de 6 luni, cu 6 mg/kilocorp/24 ore, timp de 3 săptămîni. Reacțiile alergice se tratează cu corticosteroizi. În stadiul cu determinări oculare se folosește suramin (*Germanin*, *Bayer* 205, *Antrypol*), intravenos, începînd cu 100 mg, apoi 1 g o dată pe săptămîină, timp de 6 săptămîni. Excizia nodulilor subcutanați este indicată mai ales cînd ei sînt situați la cap. Prognosticul este bun dacă nu sînt mai mult de 50 de noduli.

16.2.3.2. LOIAZA

Loiaza, filariază produsă de *Loa loa* și transmisă interuman de muște din genul *Chrisops*, este întîlnită în Africa Centrală și de Vest. Migrația parazitului poate produce în diverse regiuni tegumentare placarde inflamatorii subcutanate tranzitorii, recidivante, de tip alergic („tumefacțiile Calabar”) însoțite de (sau numai) prurit, înțepături, nevralgii. Uneori se vede viermele subconjunctival, ochiul fiind tumefiat, dureros. Diagnosticul etiologic poate fi pus prin găsirea microfilariei în sângele recoltat între orele 10—14 (are periodicitate diurnă). În cazurile recente există eozinofilie.

Tratamentul etiologic se face cu dietilcarbamazină (*Hetrazan*, *Notézine*) 6 mg/kilocorp/24 ore *per os*, timp de 3 săptămîni, cu rezultate excelente.

16.2.3.3. LEPPRA

Lepra va fi suspectată în prezența uneia sau a mai multor macule, plăci, papule sau noduli, de obicei hipopigmentați, alteleori hiperpigmentați, cu

marginile net sau difuz conturate, deseori hipo- sau anestezice. Leziunile cutanate sînt situate mai frecvent pe față (cu dispariția parțială a sprîncenelor), urechi, coate, genunchi, fese și sînt deseori simetrice. Uneori, existența unei zone tegumentare anestezice este primul simptom. Nervii adiacenți sînt deseori palpabili, dureroși, apar atrofii musculare. Frecvent există obstrucție nazală. Diagnosticul etiologic se pune prin evidențierea *Mycobacterium leprae* în biopsiile efectuate din leziunile cutanate, sau în produsul de grataj nazal, prin colorație Ziehl-Neelsen. Suspecții și bolnavii trebuie declarați și izolați.

Tratamentul se face de către specialist cu diaminodifenilsulfonă (*Dapsone*) administrată peroral de 1—2 ori pe săptămîină: luna I 25 mg, luna II 50 mg, luna III 100 mg, luna IV 200 mg, luna V și următoarele 300 mg (6—10 mg/kilocorp/săptămîină), pe timp de 3—10 ani sau — pentru unele forme — pe toată viața. Se mai poate folosi și tiambutozin (SU 1 906) *per os*, zilnic, progresiv pînă la 2—3 g/24 ore, precum și în unele cazuri — clofazimin (*Lamprene*), tioacetazonă (TB I), tiambutozin (*Thiocarlid*), rifampicină sau sulfamide cu acțiune prelungită. Uneori sînt necesare intervenții ortopedice.

16.2.3.4. DERMATITELE IRITATIVE SCHISTOSOMIAZICE

Dermatitele iritative schistosomiazice apar repede după infestare și sînt tranzitorii.

16.2.3.5. LARVA MIGRANS CUTANATĂ

Larva migrans cutanată, produsă mai ales de *Ancylostoma brasiliense* (America, Africa, Ceylon), se carac-

terizează printr-un traiect cutanat proeminent, eritematos, pruriginos care se deplasează cu cîțiva centimetri pe zi, ajungînd la 15—20 cm, uneori asociat cu infiltrate pulmonare tranzitorii și eozinofilie. Tratamentul se face cu thiabendazol (*Mintezol*, *Thiabendazol*, *Omnizol*, *Minzolum*) 50 mg/kilocorp/24 ore, timp de 3—5 zile.

16.2.3.6. MICOZELE CUTANATE

Micozele cutanate sînt mai frecvente în zonele tropicale din cauza transpirației și macerației pielii.

Tratamentul se face local, după sensibilitatea fungului, cu clotrimazol (*Canesten*), miconazol etc., sau uneori sistemic, cu grizeofulvină (*Likuden*).

16.2.3.7. MIAZELE FURUNCULOASE

Miazele furunculoase sînt produse de ouăle diverselor muște, depuse în piele, unde se dezvoltă complet în larve care ies din piele în cca 12 zile. Uneori se produc suprainfecții bacteriene.

Tratamentul constă în scoaterea larvelor prin presiune sau băi.

Manifestări cutanate de obicei caracteristice sînt prezente în variolă, rickettsioze, morvă, melioidoză, sifilis, șancru moale etc.

Icterul este prezent în hepatite virale, malarie, leptospiroze, febre hemoragice, febra recurentă etc.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Ambroise-Thomas P. — Diagnostic et contrôle post-thérapeutique des parasitoses digestives par la recherche des anticorps fluorescents, *Mé d. Hyg.*, 1975, 33, 1 273.
Barker W. H. Jr. — *Vibrio parahaemolyticus* outbreaks in the United States, *Lancet*, 1974, 1, 551.

- Dăncescu P., Sima A. — Utilizarea metodei Kato și Miura în investigații helminologice de masă, *Microbiol. Parazitol. Epidemiol.*, 1972, 17, 547.
- Diesfeld H. J. — Parasitologische Probleme bei Tropenreisen, *Gelben Hefte*, 1975, 15, 53.
- Gedde S. A. M. — Imported infections. Unexplained fever, *Brit. med. J.*, 1974, 4, 397.
- Geddes A. M. — Undiagnosed fever — rickettsial, viral and helminthic infections, *Brit. med. J.*, 1974, 4, 454.
- * * * — Haemorrhagic fevers of viral origin, *W. H. O. Wkly epider. Rec.* 1976, 51, 325.
- L. R. La pathologie des retours de voyages en pays exotiques, *Nouv. Presse méd.*, 1974, 3, 1 561.
- Paton A. — Imported diseases in general practice. Gastrointestinal disorders, *Brit. med. J.*, 1974, 4, 522.
- Ridley D. S. — The laboratory diagnosis of tropical diseases with special reference to Britain: a review, *J. clin. Path.*, 1974, 27, 435.
- Rowland H. A. K. — Imported diseases in general practice. Check-ups after travel, *Brit. med. J.*, 1974, 4, 582.
- * * * — Viral haemorrhagic fevers, *Brit. med. J.*, 1975, 4, 67.

16.3. MALARIA

Practic dispărută în multe țări dezvoltate, malaria rămâne încă una dintre cele mai importante boli infecțioase pentru zonele geografice pe cale de dezvoltare, în ciuda considerabilelor progrese făcute în profilaxie și terapie. Există încă sute de milioane de cazuri — cu potențial de reextindere — pe o suprafață imensă din Africa, Asia, Pacific, America de Sud, care determină afectarea gravă și prelungită a sănătății, precum și câteva milioane de morți anual.

Malaria poate fi transmisă călătorilor, rezidenți chiar numai câteva zile sau ore în aceste zone și care se depla-

sează apoi la mari distanțe (malaria de import), cărora le poate produce îmbolnăviri foarte grave, cu aspect polimorf și diagnostic prezumtiv dificil. Se extind zonele în care apar tulpini de *Plasmodium falciparum* rezistente la chimioterapico și de anofeli rezistenți la insecticido (DDT, dioldrin). Chimioprofilaxia nu conferă o protecție absolută.

Boala, transmisă de anofeli, este produsă de 4 specii de *Plasmodium* — *vivax*, *falciparum*, *malariae* și *ovale* — diferite în parte între ele ca ciclu biologic, virulență, persistență, forme clinice, terapie și profilaxie. Cazurile rare de malaria din zonele eradicate sînt mai ales „de import”. Mult mai rare sînt „induse” — transmise prin transfuzii de sînge (*P. malariae* poate persista ani în sînge), sau în scop terapeutic (*P. vivax*), „introduse” — transmise prin anofeli, de la cazuri „de import”, „congenitale” — transmise transplacentar (*P. malariae*), sau „indigene” — acutizarea unor cazuri locale persistente.

Diagnosticul clinic prezumtiv este extrem de important pentru inițierea cercetării paraziților în sînge și aplicarea unei terapii la timp.

Orice boală febrilă inexplicabilă, apărută pînă la 1 an și mai mult după întoarcere, la o persoană care a călătorit în zone endemice, chiar dacă persoana a primit o chimioprofilaxie, precum și la persoanele care au primit transfuzii de sînge în ultimele 3 luni, trebuie suspectată de malaria.

Incubația este de 9 zile pentru *P. falciparum*, 2 săptămîni pentru *P. vivax* și *P. ovale* și 5 săptămîni pînă la 6—12 luni pentru *P. malariae*. Ea poate fi prelungită pe luni de o chimioprofilaxie parțial eficientă care determină o parazitemie redusă. Ma-

laria cu *P. falciparum* apare foarte rar la peste 6 luni de la infectare.

Malaria necomplicată începe prin febră și frisoane nesistematizate, însoțite de un sindrom infecțios general necaracteristic. După câteva zile, apare periodicitatea febrilă caracterizată prin accese care încep cu frison de 20—60 de minute, urmat de hiperpirexie cu durată de 3—8 ore și apoi de transpirații foarte abundente. În malarie produsă de *P. vivax* și *P. ovale* accesele apar regulat la intervale de 48 de ore, în cea produsă de *P. malariae* la 72 de ore, iar în cea cu *P. falciparum* accesele sînt neregulat distanțate, ca și în infecțiile mixte. Pe parcurs, apar frecvent: splenomegalie și herpes labial, uneori hepatomegalie cu subicter, anemie, mai rar trombocitopenie, leucopenie. Netratat, primul episod durează 2—8 săptămîni, după care apar alte episoade asemănătoare, dar mai ușoare și mai scurte, uneori doar o febră neexplicabilă după câteva luni.

Malaria pernicioasă (gravă) este produsă aproape întotdeauna de *P. falciparum*, la persoane neimune la care se găsește de obicei o parazitemie foarte mare. Ea poate evolua sub aspecte clinice variate, nesuggestive, greu de diagnosticat prezumtiv în lipsa suspiciunii indicate de rezidența într-o zonă endemică. *Malaria cerebrală* este forma cea mai gravă. Ea are aspectul unei encefalite (confuzie, convulsii, paralizii, comă, moarte rapidă) produsă prin ocluzie și hiperpermeabilizare vasculară cerebrală.

Febra bilioasă hemoglobinurică apare mai ales în malarie cronică tratată cu chinină, dar și în malarie primară acută. Ea este caracterizată printr-un sindrom hemolitic intens (icter, urini închise la culoare), cu deshidratare

masivă, șoc, coagulare intravasculară diseminată și insuficiență renală acută mixtă. *Forma gastrointestinală* se manifestă prin dureri abdominale, diaree sanguinolentă, melenă, produse prin obstrucție capilară splanhnică. *Forma pulmonară*, datorită obstrucției capilarelor pulmonare, și asociată uneori precedentelor forme, se caracterizează prin tuse cu expectorație hemoptoică, insuficiență respiratorie progresivă, ireductibilă și prin infiltrat pulmonar difuz. *Malaria algidă* însoțește de obicei formele gastrointestinale. Bolnavul este afebril și cu fenomene de colaps periferic (tegumente umede și reci, hipotensiune arterială).

Malaria cronică este urmarea malariei netratate, mai ales a reinfecțiilor repetate produse în zonele endemice. Bolnavii sînt inapetenți, slăbesc, fac edeme, anemie progresivă și hepatosplenomegalie mare, iar copiii rămîn subdezvoltați.

P. malariae poate produce o nefroză de tip imunologic postglomerulonefritic care evoluează spre cronicizare.

Demonstrarea parazitului în sînge este principala metodă de diagnostic a malariei și ea trebuie făcută „țintit”, de urgență, în orice suspiciune. Se recoltează — din deget sau din lobul urechii — froțiuri și picături groase corect executate, repetate de 2 ori pe zi, timp de 1—2 zile, fără tratament. Examinarea microscopică trebuie să fie suficient de lungă. Numărul cel mai mare de paraziți este imediat după frison. Este foarte important pentru terapie și prognostic precizarea speciei parazitului, precum și intensitatea (indicele) parazitemiei. *P. falciparum* poate produce parazitemia foarte mari (100 000

—500 000/mmc, sau 5—10 hematii parazitato pe un câmp microscopic, sau peste 10% din hematii sînt parazitato), fapt care indică un prognostic sever și impune o terapie de mare urgență. Ceilalți paraziți produc parazitomii mai mici, de obicei sub 50 000/mmc.

Metodele serologice (imunofluorescența și hemaglutinarea indirectă, precipitarea în gel) pun în evidență anticorpi care persistă 3—24 de ani după vindecare. Ele au valoare în aprecierea stării de imunitate și depistarea eventualilor purtători din rîndul donatorilor de sînge.

Terapia malariei are obiective și metode complexe care trebuie individualizate după etiologie, chimiosensibilitate, formă clinică, vîrstă și gravitate. Chimioterapicele și schemele utilizate sînt foarte variate (tabelul 16.I. și tabelul 16.II.). La copiii peste 10—12 ani se dau dozele pentru adulți, iar la cei mai mici, proporțional reduse. Clorochina, amodiachina și primachina trebuie calculate ca *substanță bază*, a cărei proporție ponderală variază în funcție de derivatul chimic. Ele trebuie aplicate imediat după diagnostic, urgența fiind maximă în cazul *P. falciparum*. În general, nu există un medicament antimalaric și scheme de administrare ideale, dar unele sînt excelente.

Malaria necomplicată se tratează — indiferent de etiologie — cu schizontocide (atacă paraziții eritrocitari), preferîndu-se 4-aminochinoleinele (clorochina, amodiachina) sau sulfamidele cu acțiune foarte prelungită asociate cu pirimetamina (*Fansidar*, *Antémal*). În caz de eșec terapeutic, sau de suspiciune de rezistență a *P. falciparum* la clorochină (tulpini din Extremul Orient, America de Sud și — recent —

foarte rar din Africa), se administrează chinină sau *Fansidar*. Mult mai puțin utilizate sînt schizontocidele tip proguanil (față de care există tulpini de *P. falciparum* rezistente în Africa și Asia) și mepacrina.

În toate cazurile, cu excepția aceluia al *P. falciparum*, se previn recăderile (recrudescențele) prin chimioterapice active pe formele exoeritrocitare: pirimetamină sau/și 8-aminochinoleine (primachină, *Pamaquine*), medicamente care sînt și gametocide, făcînd bolnavul neinfecțios pentru anofeli.

Malaria pernicioasă, mai ales forma cerebrală, trebuie tratate de maximă urgență deoarece, după intrarea bolnavului în comă, șansele de vindecare sînt minime.

Cazurile cu vărsături, dar cu o stare generală încă acceptabilă, se pot trata cu clorochin intramuscular/intravenos (se evită la copii), cu *Fansidar* intramuscular sau — în caz de suspectare a rezistenței la clorochin — cu chinină dihidroclorică în perfuzie intravenoasă lentă (25—50 picături/minut), diluînd-o 1mg/ml în soluție salină izotonică sau glucoză 5%.

Cazurile precomatoase sau comatoase se tratează obligatoriu cu chinină în perfuzii intravenoase. Recent s-au obținut rezultate încurajatoare și cu *Fansidar* administrat intramuscular. În febra bilioasă hemoglobinurică nu se folosește chinina, mai ales la bărbații cu deficit de 6-glucozofosfatdehidrogenază.

În plus, se adaugă întotdeauna un tratament nespecific complex. Se face o hidratare suficientă parenterală, apoi orală; se combate agregarea hematiilor cu perfuzii de *Dextran—40*, edemul cerebral cu hemisuccinat de hidrocortizon și eventual furosemid intravenos (poate

Principalele medicamente folosite

Grupa	Chimioterapicul (D.C.I.)	Derivatul chimic (sarea)	Denumirea comercială	Forma			
				Tablete		Injectabil	
				Total (mg)	Bază (mg)	Cantitate (mg)	Cale
4-aminochino- leine	Clorochin	sulfat	<i>Nivaquine</i>	200	150	225 ba- ză/fiolă	i.m., i.v.
		difosfat	<i>Avlocor, Rezo- chin, Aralen, Delagil</i>	250	150	150 ba- ză/fiolă	i.m., i.v.
	Hidroxiolo- rochin	sulfat	<i>Plaquenil</i>	200	155		
	Amodiachin	clor- hidrat	<i>Camoquine, Fla- voquin</i>	250	150		
8-aminochino- leine	Primachin	fosfat	<i>Primaquin</i>	13,1 sau 26,3	7,5 sau 15	—	—
Pirimetamină		—	<i>Daraprim, Erba- prenalina, Malo- cide</i>	25 sau 50	—	—	—
Sulfamide în asociații	Sulfametoxin + pirimetamină		<i>Fansidar</i>	500 + 25	—	500 + 25/fiolă	i.m.
	Sulfalen + pirimetamină		<i>Antémal</i>	500 + 25	—		
Chinină		sulfat/ clor- hidrat		250 sau 500			
		diclорhi- drat		—		300/ml	per- fuzie lentă i.v.

Grupa	Chimioterapeuticul (D.O.I.)	Derivatul chimic (sarea)	Denumirea comercială	Forma			
				Tablete		Injectabil	
				Total (mg)	Bază (mg)	Cantitate (mg)	Cale
Biguanido	Proguanil	—	<i>Paludrin, Chloriguane, Chlorguanid, Bigumal, Pa- lusil</i>	100 sau 25	—	—	—
	Clorproguanil	—	<i>Lapudrine</i>	20	—	—	—
	Cicloguanil embonat (pa- moat)	—	<i>Camolar</i>	—	—	140/ml (uleios)	i.m.
Acridine	Mepacrin	—	<i>Mepacrin, Ate- brin, Acrihin, Quinacrine</i>	100	—	—	—

Legendă: F = *P. falciparum*, V = *P. vivax*, M = *P. malariae*, O = *P. ovale*

produce uneori moartea!), coagularea intravasculară diseminată cu heparină administrată intravenos continuu, sau la 4 ore interval, insuficiența respiratorie cu oxigenoterapie și eventual cu ventilație asistată, șocul și insuficiența renală acută prin umplerea patului vascular și furosemid intravenos 400mg × 2—3 (la nevoie cu exsanguinotransfuzie sau hemodializă), hiperpirexia prin învelișuri umede. Se administrează vasodilatatoare cerebrale (*Hydergin, Redergin, Dh-ergotoxin, Complamin*). În hemoragii importante, se aplică transfuzii de sânge proaspăt. Anemia se tratează cu preparate de fier.

Nefroza malarică se tratează satisfăcător cu antimalarice și medicamente

imunosupresive. Ea nu răspunde la terapia corticosteroidă.

Profilaxia malariei se face prin combaterea anofelilor cu insecticide remanente, prevenirea înțepăturilor prin insecticide rapide (piretru), îmbrăcăminte protectoare, plase la ferestre, insectifuge (dimetilftalat). Există perspective promițătoare pentru crearea unui vaccin. Cazurile de malarie se declară telefonic. Foștii bolnavi sînt eliminați din rîndul donatorilor de sânge.

Chimioprofilaxia se folosește pentru persoanele deplasate temporar, chiar pentru foarte scurt timp, în zone malarigene. Protecția se poate obține cu medicamente profilactice (proguanil,

(continuare) Tabelul 16.I.

Doza/24 ore (mg bază)		Acțiune pe formele parazitare				Rezistența (specia și zona geo- grafică)	Observații, utilizare
Adulți		Copii	asexuate eritrocitare (schizonto- oide)	pro- și exoeritro- citare	sexuate (gameto- oide)		
Terapie	Profilaxie						
300	300/săp- tămină	—	+	++	—	F. Asia, Africa	Profilaxie. Rezistență înernu- ciată cu piri- metamina.
—	20/săp- tămină						
—	2,5 ml la 3—4 (6) luni	5 mg/ kilocorp la 3—4 (6) luni	+	+++	—	F. Asia, Africa	Profilactic depozit.
300	—	cores- punză- tor, mai puțin	+++	—	+++ pe V,M,O		Terapie. Contrain- dicat la copiii, mai ales sub 2 ani. Foar- te rar utilizat ac- tualmente.

pirimetamină), sau cu tratamente „supresive“ (de obicei clorochin) (tabelul 16.III.).

Administrarea chimioprofilaxiei trebuie să înceapă cu 10 zile înainte de expunere și se continuă foarte regulat (zilnic, sau în zile fixe ale săptămânii) în tot cursul ei, continuând încă 4 (preferabil 6—8) săptămâni de la ieșirea din zona malarigenă. Medicamentele se iau după mese și cu lichide, pentru ameliorarea toleranței digestive (mai ales pentru clorochină/amodiachină).

Chimioprofilaxia corect aplicată previne imensa majoritate a malariei produsă de *P. falciparum*, dar fără terminarea profilaxiei cu primachină, nu împiedică apariția tardivă (după săp-

tămâni, luni sau chiar ani după întreruperea ei), a bolii — în general sub o formă benignă — produsă de celelalte specii.

Dozele și frecvența administrării vor fi în general mai mici în zonele în care există doar *P. vivax*, dar ele vor fi maxime în zonele în care domină *P. falciparum*.

Dozele indicate pentru copii sînt orientative, trebuind adaptate și după greutate și starea generală. Sugarii și copiii mici vor primi de preferință chimioterapicele sub formă de siropuri aromatizate sau tablete pulverizate care vor fi amestecate cu lapte sau alte alimente.

Tabelul 16.11.

Chimioterapia malariei — scheme

Forma clinică	Etiologia	Chimioterapic	Calea de administrare	Sohema (mg)	Observații
Malaria neomplicată	<i>P. falciparum</i> (foarte probabil și celelalte)	<i>Fansidar</i>	p.o.	Adulți: 1 000—1 500, doză unică Copii: 20—25/kilocorp, doză unică	
	Oricare, cu excepția <i>P. falciparum</i> rezistent	Clorochin/ amodiachin (bază)	p.o.	Prima Doză Ziua Ziua doză 6 ore a 2-a a 3-a Adulți: 600 300 300 Copii: <1 an 75 37,5 37,5 1—2 ani 107 37,5 75 2—3 ani 150 75 75 4—5 ani 225 75 75 6—7 ani 300 150 150 8—12 ani 450 225 225	
	Pentru <i>P. vivax</i> , <i>malariae</i> și <i>ovale</i> se adaugă pentru profilaxia recăderilor (și pentru distrugerea gametocitelor)	Primachin (bază) sau/și Primetamin	p.o.	Adulți: 15 Copii: 1—4 ani 2,5 5—8 ani 5 9—14 ani 10 Adulți: 25—50, o dată pe săptămână, timp de câteva săptămâni Copii: 6,2—12,5 o dată pe săptămână, timp de câteva săptămâni	La copii foarte mici se adaugă primachin doar după împlinirea vârstei de 1 an
	<i>P. falciparum</i> rezistent la clorochin	Chinină urmată de/ sau <i>Fansidar</i>	p.o.	Adulți: 2 000 Copii: < 1 an 250 1—3 ani 437 3—6 ani 625 6—12 ani 1 000 Dozele unice obișnuite (eventual repetate după 7—10 zile)	La copii chinina poate fi dozată și 20 mg/kilocorp/24 ore
			p.o.		

Malaria

Malaria gravă (vărsături, stare generală încă nealterată profund)	Aproape întotdeauna <i>P. falciparum</i>	Clorochin sau <i>Fansidar</i>	i.m. sau perfuzie i.v. în soluție izotonică salină/glucosată, p.o.	Prima și eventual a 2-a administrare se face i.m. (până la oprirea vărsăturilor), apoi p.o. în dozele totale obișnuite (fără a include dozele injectate, eventual)	Parenteral, poate fi periculos la copii. În orice caz nu se administrează i.m. mai mult de 5 mg/kilocorp
Malaria foarte gravă (precomă/comă/stare generală foarte alterată/nu răspunde la clorochin)	<i>P. falciparum</i>	Chinină dihidroclorică preferabil urmat de <i>Fansidar</i>	i.v. în perfuzie lentă (1—6 ore), în soluții izotone salină/glucosate p.o.	<p>Dozele obișnuite (o singură administrare)</p> <p>Adulți: 600 în 500 ml, repetat dacă nu se ameliorează în primele 8 ore de la terminarea perfuziei. Se continuă <i>per os</i>, după ameliorare, 10 zile</p> <p>Copii: 10 ml/kilocorp, diluat 1 mg/ml în glucoză 5%, repetat la nevoie după 12 ore. Se continuă, <i>per os</i>, după ameliorare, 10 zile</p> <p>Dozele obișnuite, după terminarea tratamentului cu chinină</p>	<p>Se adaugă: rehidratare parenterală, hemisuccinat de hidrocortizon, heparină, dextran 40, desocare, furosemid, învelșuri reci, transfuzii de sânge, hemodializă etc.</p> <p>Chinina i.v. poate produce hipotensiune arterială, convulsii, hemoliză. Nu se administrează chinina i.m.</p> <p>Recent s-au obținut rezultate încurajatoare, insuficient controlate încă, numai cu <i>Fansidar</i> i.m.</p>

Tabelul 16.III.

Chimioprofilaxia malariei

Chimioterapeuticul	Doza (mg/24 ore)	Ritmul	Observații
Proguanil	Adulți: 100 Copii: <1 an 25—50 1—4 ani 50 5—8 ani 75 9—12 ani 100	Zilnic În zone foarte impaludate (mai ales Africa tropicală) adulții vor lua 200 mg zilnic	Indicat mai ales pentru profilaxii foarte prelungite (ani) În zonele cu <i>P. falciparum</i> rezistent se asociază Fansidar
Pirimetamin	Adulți: 25—50 Copii: <1 an 6,25 1—4 ani 6,25—12,5 5—8 ani 12,5 9—12 ani 12,5—25	O dată pe săptămână	Indicat mai ales pentru profilaxii foarte prelungite (ani) În zonele cu <i>P. falciparum</i> rezistent se asociază Fansidar
Clorochin (bază)	Adulți: 300 Copii: <1 an 37,5—50 1—4 ani 50—100 5—8 ani 150—200 9—12 ani 200—300	O dată pe săptămână În zone foarte impaludate adulții vor lua 300 mg de 2 ori pe săptămână sau — mai bine — 100 mg zilnic	Prizele se fac după mese. Când se atinge un total de 100 g (o profilaxie continuă zilnic de 2 ¹ / ₂ —3 ani) apare riscul de retinopatie În zonele cu <i>P. falciparum</i> rezistent se asociază Fansidar
Amodiachin (bază)	Ca la Clorochin	O dată pe săptămână În zone foarte impaludate adulții vor lua 300 mg de 2 ori pe săptămână, sau 200 mg de 3 ori pe săptămână	
Fansidar, Antémal	Adulți neimuni: 500 sau 1 000 Adulți semiimuni: 1 000—1 500 Copii: 20—25/kilocorp	La o săptămână La 2 săptămâni La 4 săptămâni La 2 săptămâni	Indicat pentru profilaxii scurte, mai ales în zonele cu <i>P. falciparum</i> rezistent la clorochin
Cicloguanil embonat (pamoat)	Adulți: 2,5 ml i.m. profund	La fiecare 3—4 luni	Încă insuficient experimentat

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Bruce-Chwatt L. J. — De malariae morbo orbiter dicta, *Lancet*, 1970, 2, 143.
- Bruce-Chwatt L. J. — Malaria epidemiology, *Brit. med. J.*, 1971, 2, 91.
- Bruce-Chwatt L. J., Southgate B. A., Draper C. C. — Malaria in the United Kingdom, *Brit. med. J.*, 1974, 2, 707.
- Draper C. C. — Malaria. Laboratory diagnosis, *Brit. med. J.*, 1971, 2, 93.
- Groussin P., Avril J., Dupin M. — Paludisme transfusionnel. Intérêt du sérodiagnostic de dépistage, *Sem. Hôp. Paris.*, 1973, 49, 2 305.
- Heineman H. S. — The clinical syndrome of malaria in the United States. A current review of diagnosis and treatment for american physicians, *Arch. int. Med.*, 1972, 129, 607.
- * * * — Information on malaria risk for international travellers. Second edition, *W. H. O. Wkly epidem. Rec.*, 1976, 51, 181.
- Peters W. — Malaria. Chemoprophylaxis and chemotherapy, *Brit. med. J.*, 1971, 2, 95.
- Smitskamp H., Wolthuis F. H. — New concepts in treatment of malignant tertiar malaria with cerebral involvement, *Brit. med. J.*, 1971, 1, 714.
- * * * — Treatment of severe cases of malaria due to *P. falciform*, *W.H.O. Wkly epidem. Rec.*, 1976, 51, 386.

16.4. HOLERA

Holera este o diaree acută foarte gravă produsă de *Vibrio cholerae* care se multiplică în intestinul subțire. Manifestări clinice asemănătoare sînt produse de cele două biotipuri, *V. cholerae* clasic și *V. El Tor*, acesta din urmă fiind actualmente în extindere din zona endemică clasică asiatică către Orientul Mijlociu, Africa și chiar Europa. Fiecare biotip are mai multe serotipuri. Subgrupa I (cu serotipurile Inaba, Ogawa și Hikojima) conține vibrionii patogeni, în timp ce subgrupele II—VI cuprind doar puține tulpini patogene. În materiile fecale și apele

de suprafață se pot găsi vibrioni neaglutinabili (NAG sau neholerici), foarte asemănători biochimic cu *V. cholerae*, dar considerați nepatogeni.

Boala este produsă de enterotoxina holerică termolabilă care stimulează adenilciclaza din celulele epiteliale intestinale, cu creșterea adenozinmonofosfatului ciclic intracelular care produce o diaree cu lichid aproape izoton, cu Cl și Na ușor mai scăzuți decît în plasmă, bicarbonați de 2 ori mai mulți decît în plasmă și potasiu de 3—5 ori mai mult decît în plasmă. Rezultatul este producerea de șoc hipovolemic, acidoză metabolică și hipopotasemie rapid progresive.

Diagnosticul clinic este sugerat de apariția bruscă — după o incubatie de 6—48 ore — a unei diaree foarte abundente, la început fecaloidă, apoi cu scaune apoase cu aspectul apei de orez, ulterior cu mici flocoane. De obicei durerile abdominale lipsesc sau sînt ușoare. Vărsăturile (fără grețuri), care uneori precedă diareea, se asociază de obicei ulterior și sînt de același aspect ca și scaunele. Se ajunge rapid la o deperdiție de mai mulți litri de lichide, cu deshidratare izotonă foarte accentuată: astenie extremă, facies supt, orbite și abdomen excavat, tegumente flăște sau încrețite, reci și umede, crampe musculare accentuate, tahipnee, tahicardie, colaps periferic, anurie, toate caracteristice stadiului *algid*. Bolnavul este hipotermic periferic (34—35°C), dar uneori hipertermic rectal. Moartea se produce — prin șoc hipovolemic — în 2—30 de ore de la început, în cazurile grave. Cazurile mai ușoare intră rapid în convalescență. Alteori boala trece printr-un stadiu *reactiv* febril, fie scurt și ușor, fie semănînd cu febra tifoidă, sau hiperpiretic în cazurile grave — întotdeauna

Aprecierea clinică și terapia pierderilor hidro

Gradul deshidratării	Criterii clinice de apreciere a deshidratării						
	sete	turgor scăzut	puls	tensiune arterială	diureză	altele	pierdere din greutatea medie
Ușoară	+	+	slab, rapid	scăzută	păstrată	—	5%
Moderată	+++	++	foarte slab, rapid	scăzută postural	oligurie	—	7—8%
Gravă	(++)	+++	foarte slab sau absent	prăbușită	anurie	crampe musculare, ochi infundați, fontanele deprimare (sugari), extremități reci, cianotice, șoc (colaps algid), stupoare comă	10—11%

mortal. Boala durează în total 1—7 zile. Ea se poate complica cu insuficiență renală acută organică, suprainfecții bacteriene, gangrene. Există și forme ușoare, atipice, produse mai ales de biotipul *El Tor*.

Criteriul epidemiologic (întoarcerea dintr-o regiune endemică) are importanță foarte mare pentru diagnostic.

Aprecierea inițială a gradului deshidratării, extrem de important pentru individualizarea terapiei substitutive, se face prin criterii clinice și cântărirea bolnavului (tabelul 16.IV.). Pierderile ulterioare se apreciază prin colectarea cantitativă a scaunelor, culcînd bolnavul pe o saltea prevăzută cu o gaură și un recipient pus sub pat.

Tabelul 16.IV.

electrolitice în holeră (schemă orientativă)

Terapie de rehidratare							
Necesar inițial (în primele 2—3 ore)				Necesar de întreținere (pe oră)			
intravenos		per os		intravenos		per os	
adulți (ml)	copii (ml/kilocorp)	adulți (ml)	copii (ml/kilocorp)	adulți (ml)	copii (ml/kilocorp)	adulți (ml)	copii (ml/kilocorp)
—	—	3 500 (750— 1 000/oră, sau 15/kilo- corp/oră)	50 (125 — 500/ oră, sau 15—20/ kilo- corp/oră)	—	—	pierderile prin scaune × 1,5	
eventual (în caz de vărsături) în volu- mele folosite <i>per os</i>		4 000 — 5 000 (1 000— 1 200/oră, sau 25/kilo- corp/oră)	80 (200—600/ oră sau 30— 40 ml/kilo- corp/oră)	—	—	700—900 primele 4—6 ore, apoi	150—250 primele 4—6 ore, apoi
						pierderile prin scaune și vărsături × 1,5	
5 000— 7 000 (40% foarte rapid, 60% în următoa- rele 2—3 ore)	100 — 110 (40% în pri- ma oră, 60% în următoa- rele 4—5 ore)	—	—	la nevoie (5— 10% din cazuri), în volumele fo- losite <i>per os</i>		1 000— 1 200 în pri- mele 6 ore, apoi	200— 400 în primele 6 ore, apoi
sub control de labo- rator și al presiunii venoase centrale, când este posibil						pierderile prin scaune și vărsături × 1,5	

Investigațiile nespecifice de laborator, repetate, permit aprecierea mai exactă a pierderilor hidroelectrolitice și conducerea rehidratării masive. Se poate face determinarea simplă a greutății specifice a plasmei cu un set de etaloane de sulfat de cupru de diverse concentrații (metoda Van Slyke, foarte utilă în epidemii). În cazurile sporadice, când există posibilități tehnice mai

largi — se face determinarea hematocritului și dozarea proteinemiei (pentru aprecierea hemoconcentrației), precum și determinarea echilibrului acidobazic.

Diagnosticul etiologic se face rapid prin inocularea unor tampoane rectale sau a scaunelor pe medii de îmbogățire (apă peptonată alcalină — pH 8,4), cu examinare microscopică a culturilor

după 8 ore de incubare la 35°C. Inocularea se poate face și direct pe *medii solide neselective* — TGA (agar-gelatină taurocolat) sau geloză nutritivă — sau pe *medii selective* — TTGA (agar-gelatină-telurit-taurocolat), sau TCBS (agar-săruri biliare-citrat-tiosulfat-sucroză). Urmează identificarea serologică. La nevoie, transportul și conservarea simplă a materiilor fecale se pot face prin imbibare pe benzi de hîrtie de filtru, introduse în pungi de plastic dezaerate.

Examinarea directă a scaunului în preparat umed poate evidenția vibrioni cu motilitate rapidă.

Terapia de bază este patogenică, constînd în corectarea șocului hipovolemie și a pierderilor progresive de bicarbonați, potasiu și sodiu. Diversele soluții folosite au aproximativ aceeași compoziție, ușor diferită pentru copil. Calea și ritmul de administrare sînt alese în funcție de gradul deshidratării. Prima etapă este a *corectării dezechilibrelor inițiale*, iar a doua a *întreținerii corectării pierderilor care continuă să se producă*. Pentru orientare, se folosesc unele scheme (tabelul 16. IV.).

Calea orală, eventual prin sondă nazogastrică, este folosită la toți bolnavii care nu vomită, ea putînd înlocui complet sau reduce simțitor necesarul de aport parenteral de apă și electroliți. Resorbția intestinală a sodiului și potasiului este potențată de glucoză. Se folosesc diverse soluții saline-glucozate izotone care se prepară — în epidemii — din amestecuri de pulberi cîntărite anterior în pachete bine închise și dizolvate extemporaneu în cîte 1 litru apă fiartă și răcită la 45°C (tabelul 16.V.). Copiii au pierderi mai mari de potasiu și mai mici de sodiu și bicarbonați, fapt care necesită corec-

tarea lichidului de înlocuire în acest sens.

Calea intravenoasă este indispensabilă în formele cu deshidratare gravă, precum și în acelea cu vărsături, pînă la încetarea acestora. Se folosesc diverse soluții complexe sterile (tabelul 16.V.). Soluția clorurosodică izotonică este utilizată singură doar la mare nevoie, avînd grijă să se corecteze acidoza și pierderile de potasiu prin soluții administrate *per os* (citrat de potasiu, 10%, 15 ml pentru adulți și pentru copii 1 ml/kilocorp de 3—4 ori/24 ore).

Ritmul perfuziei venoase este foarte rapid la început (50—100 ml/minut la adulți), prin două ace groase, urmărindu-se corectarea șocului în primele 15 minute, și a acidozei în primele 3 ore. Cantitățile de lichid necesare se apreciază inițial clinic, după gradul deshidratării, și apoi după răspunsul clinic sau — mai bine, cînd se poate — prin determinarea hematocritului, a densității plasmei, a proteinemiei și/sau a presiunii venoase centrale pentru evitarea hipo/hiperhidratării. Cantitățile totale de lichid necesare în primele 24 de ore sînt de 7—12 l pentru adulți. După revenirea pulsului și ameliorarea stării generale se menține aportul parenteral și /sau oral de lichide, în volum egal cu cantitatea de lichide pierdute, la care se adaugă 500 ml/24 ore pentru adulți (sau volumul pierderilor × 1,5). Corectarea la timp a dezechilibrelor hidroelectrolitice și acido-bazice scade mortalitatea sub 1%.

Antibioticele au o importanță secundară fiind ineficace singure. Ele scad necesarul de lichide — prin atenuarea și scurtarea diareei — și sterilizează în 1—2 zile scaunele de *V. cholerae*. Se folosesc, pe timp de 3—5 zile, tetracilină 2 g/24 ore pentru adulți și 50 mg/

Tabelul 16.V.
Compoziția electroliților (la 1 l) a pierderilor intestinale (și prin vărsături) și a soluțiilor de înlocuire în holera

Electroliti	Na ⁺				K ⁺				HCO ₃ ⁻ (sau acetat, sau lactat)				Cl ⁻		Glucoză				Observatii		
	Adulți		Copii		Adulți		Copii		Adulți		Copii		Adulți	Copii	Adulți	Copii					
	mEq	NaCl (g)	mEq	NaCl (g)	mEq	KCl (g)	mEq	KCl (g)	mEq	*Bi-carbonat Na(g)	**Acetat Na(g)	**Lactat Na(g)	mEq	*Bi-carbonat Na(g)	**Acetat Na(g)	mEq	g	mM		g	
Scaunele	135		97—105		15		25		45				30—32			100	74—90	—	—	—	
Soluție per orală	116	4	116	4	20	1,5	25	1,8	48	4	6,5	5,4	48	4	6,5	89	110	20	110	20	Cîntărite în pachetele
Soluții intravenoase Soluție 5-4-1	134	5	134	5	13	1	13	1	48	4			48	4		99	99			10—30	
Soluție Ringer lactată	131		131		5		5		29				29			111	111			30	
Clorură de sodiu 9‰ 2 părți + Bicarbonat de sodiu 13,9‰ 1 parte sau Lactat de sodiu 18,7‰ 1 parte	154		154						51				51			103	103			30	La copii se adaugă KCl per os
Soluție pentru diaree	118	4	118	4	13	1	13	1	48	4	6,5	5,4	48	4	6,5	83	50	8	165	30	

* Soluțiile cu bicarbonat de sodiu trebuie folosite curînd după preparare, din cauza instabilității lor (2 zile)
** În loc de bicarbonat de sodiu, se poate folosi lactat de sodiu, sau — mai bine — acetat de sodiu, care este mai stabil (3—5 zile).

kilocorp/24 ore pentru copii, cloramfenicol în aceleași doze (ambele la nevoie intravenos la început) sau cotrimoxazol 2 g/24 ore la adult. Furazolidonul dă rezultate mai slabe.

Profilaxia se face prin declararea telefonică, izolarea bolnavului, eliberarea sa după 3 coproculturi negative în convalescență, carantinarea și eventuala tratare a contactilor, depistarea și sterilizarea purtătorilor (cu cotrimoxazol, streptomycină *per os*, furazolidon, administrate 24 de ore). Uneori este utilă chimioprofilaxia de masă, scurtă. Principalele metode profilactice sînt însă măsurile de sanitație și fierberea apei. Vaccinarea cu vaccinuri inactivate, 2 injecții subcutanate la interval de o lună, conferă o protecție de 3—4 (6) luni în 40—80% din cazuri. Ea nu limitează incidența purtătorilor și deci răspîndirea bolii.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Angelescu M. — Tratatamentul holerei, *Viața med.*, 1974, 21, 543.
 Cash R. A. și colab. — Rapid correction of acidosis and dehydration of cholera with oral electrolyte and glucose solution, *Lancet*, 1970, 2, 549.
 Griffith L. C. S., Fresh J. W., Watten R. H., Hillaroman M. P. — Electrolyte replacement in paediatric cholera, *Lancet*, 1967, 1, 1197.
 Nalin D. R., Cash R. A., Islam R., Molla M., Phillips R. A. — Oral maintenance therapy for cholera in adults, *Lancet*, 1968, 2, 370.
 Păun L. — Tratatamentul actual al holerei, *Viața med.*, 1975, 22, 4, 10.
 Tudor V., Strat L. — Variola, holera, Ed. militară, București, 1970.

16.5. VARIOLA

Variola, boală epidemică contagioasă și gravă, produsă de *Poxvirus variolae* și transmisă aerogen și cuta-

nat, se află actualmente pe cale de eradicare, mai existînd pe glob doar cîteva mici focare în Somalia. Cum însă pînă la confirmarea eradicării totale se consideră necesară o perioadă de 4—6 ani de la dispariția ultimului caz, mai există încă posibilități foarte reduse de extindere a bolii în afara zonei endemice. Rezervorul unic de virus este omul. Virusul *Monkeypox* (variola maimuțelor din captivitate) produce rare îmbolnăviri umane, uneori mortale — cu cale de transmitere încă obscură — care doar excepțional produc contagiuni interumane în Africa, fără legătură cu variola.

Boala poate îmbrăca trei aspecte clinice principale: *variola major*, cu mortalitate de 15—40%, existentă în Africa (și anterior în Asia), *variola minor* (alastrimul) cu mortalitate mai mică de 1%, existentă anterior în America de Sud și Africa de Sud și variola intermediară cu mortalitate de 5—15%, existentă anterior în Africa de Est și Indonezia.

Diagnosticul clinic prezumtiv se pune pe existența unei boli febrile grave, eruptive, la o persoană care a avut contact infectant cu 10-14 zile în urmă. Contactul poate fi *direct* cu un bolnav tipic, contagios din ultima zi a perioadei preeruptive pînă la căderea crustelor, sau cu un bolnav parțial imun, la care erupția este atenuată, atipică sau chiar absentă, boala manifestîndu-se preponderent prin febră. Contactul infectant poate fi și *indirect* — cu obiecte contaminate pe care virusul rezistă luni! *Un grad mare de suspectare este prima și principala etapă a diagnosticului.*

Boala începe brusc printr-o fază *prodromală* caracterizată printr-un sindrom infecțios general, cu febră, lomb-

algii și cefalea accentuată, vărsături, uneori convulsii la copii și oltodată o erupție necaracteristică, tranzitorie. După 2-4 zile, febra și fenomenele generale se atenuează și se instalează perioada de stare caracterizată printr-un *enanthem* (ulcerații bucale dureroase, disfonie, tuse) și un *exanthem* care apare într-o ordine tipică: pe față, încheieturile pumnilor, antebrațe, trunchi, membrele inferioare — distal, palme și plante, crușind în mare măsură axilele. Elementele sînt distribuite preponderent pe față și extremități, centrifug, fiind mai puține pe zonele bine vascularizate și pe trunchi. Ele sînt la început macule care se transformă în cîteva ore în papule dure, iar după 3—4 zile în vezicule cu diametrul de 5—6 mm, cu halou congestiv, dure, profund situate, dureroase. În zilele următoare, conținutul lor clar se tulbură. Maximum de gravitate a bolii, direct proporțional cu intensitatea erupției, este atins în ziua 7—9 de la început. În zilele următoare pustulele se rup, se suprainfectează bacterian, se ombilichează, apoi se usucă, formînd cruste care cad în circa 3 săptămîni, lăsînd cicatrice definitive. În tot cursul evoluției, elementele au toate același aspect și vîrstă pe o anumită regiune, putînd însă exista ușoare diferențe pe regiuni tegumentare diferite. Boala poate fi confundată cu varicela severă și cu vaccina generalizată.

Există diferite *forme clinice*. La persoanele parțial imune prin vaccinare îndepărtată, boala are aceeași incubatie, dar o erupție mult atenuată, uneori absentă. *Variola primar hemoragică* poate apărea și la vaccinați, este mai frecventă la gravide și se caracterizează printr-o evoluție întotdeauna mortală, cu vîremie foarte

mare, hemoragii grave multiple de la început și absența erupției. În *variola secundar hemoragică*, hemoragiile apar mai tîrziu, iar mortalitatea este de 70—90%. La persoanele frecvent vaccinate (personal sanitar) boala poate evolua ușor, fără erupție, doar cu febră și faringită, dar uneori și sub formă toxică. În general, diagnosticul este greu în variola cu erupție modificată și în formele hipertoxice lipsite de erupție.

Complicațiile cele mai frecvente sînt suprainfecțiile bacteriene (impetiginizare, pneumonii, septicemii etc.). Doar rar ele sînt produse de virusul variolei (osteomielită, laringită, encefalită, nevrită etc.).

Investigațiile nespecifice de laborator nu ajută diagnosticul.

Etiologia trebuie precizată de urgență prin *evidențierea virusului sau a antigenului* său în elementele eruptive (sau în sînge). Produsele sînt trimise la laborator în tuburi de sticlă închise la flacără, bine protejate de spargere accidentală. *Metodele de elecție* combinate sînt: microscopia electronică, precipitarea în gel de agar (rezultate în 6 ore) și cultivarea pe membrana corioalantoidiană a ouălor de găină sau pe culturi de țesuturi (rezultate în 3 zile). *Alte metode de diagnostic* sînt: evidențierea pe frotiuri colorate a corpusculilor Paschen, colorarea imunofluorescentă (rezultate în 1—2 ore), depistarea virusului prin reacția de fixare a complementului (rezultate în 24 de ore) și proba Paul (inoculare pe corneea de iepure, rezultate în 2—3 zile). Metodele imunologice nu pot diferenția variola de vaccină, din cauza identității antigenice, diferențiere care este posibilă numai prin culturi.

Lipsa celulelor gigante în vezicule exclude infecțiile cu herpesvirusuri, dar nu infecția vaccinală.

Reacțiile serologice (fixarea complementului, testul de neutralizare, hemaglutinoinhibarea) au o utilizare redusă, deoarece se pozitivează după o săptămână și sînt greu de interpretat la vaccinați.

Terapie specifică nu există. Se hidratează și se alimentează bolnavii, se previn prin măsuri de igienă și se tratează cu antibiotice complicațiile bacteriene.

Profilaxia se face prin izolarea urgentă strictă și declararea telefonică a bolnavilor și suspectilor și prin carantinarea timp de 21 de zile a contacților. Vaccinarea antivariolică (vezi cap. Vaccina și vaccinarea antivariolică) — nu mai veche de 1 an — conferă o protecție foarte bună, iar mai veche de atît atenuează boala, dar o face mai greu diagnosticabilă. În primele zile ale incubăției, vaccinarea, imunoglobulinele umane specifice antivaccinale (0,3 ml/kilocorp) și metilizatintiosemicarbazona (metisazon, *Marboran*) pot preveni/atenua boala. Metisazona — la adulți 6 g, la copii de 3—10 ani 3 g, și la cei mai mici de 3 ani 1,5 g/24 ore, administrată oral în două prize zilnice — conferă protecție pe timpul administrării. Ea este indicată la contactii nevaccinați (poate produce grețuri și vărsături), mai bine asociată cu vaccinarea imediată, eventual și cu administrarea de imunoglobuline antivaccinale.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Bals M., Cărunțu Fl. — Contribuții la diagnosticul rapid prin imunofluorescență al infecției și imunității în variolă-vaccină,

Stud. Cercet. Inframicrobiol., 1965, 16, 211.

Christie A. B. — Smallpox, Brit. med. J., 1973, 2, 539.

Herrlich A. — Die Pocken und ihre Abwehr, Med. P r i s m a, 1969, Nr. 4.

* * * — Monkeypox virus infections, W. H. O. W k l y e p i d e m. R e c., 1977, 52, 16.

Parry W. H. — Control of smallpox, L a n c e t, 1973, 2, 989.

Tudor V., Strati I. — Variola, holera. Ed. militară, București, 1970.

16.6. VACCINA ȘI VACCINAREA ANTIVARIOLICĂ

Vaccina este o infecție produsă de *Poxvirus officinalis*, agent identic din punct de vedere antigenic cu *Poxvirus variolae*, motiv pentru care este folosit în vaccinarea antivariolică, principala măsură profilactică și de eradicare a variolei.

De cele mai multe ori infecția vaccinală evoluează localizat, benign, în urma vaccinării antivariolice sau a contactului cu vaccinații. Rareori infecția se generalizează, luînd o evoluție gravă.

Vaccinurile antivariolice sînt de obicei *vii*, cu virulența variată: limfa vaccinală clasică, vaccinurile preparate pe culturi de țesuturi sau pe ouă embrionate, vaccinurile atenuate Rivers-PDN, Elastree etc. Există și vaccinuri *inactivate* care se utilizează doar pentru profilaxia encefalitei postvaccinale. Tehnica vaccinării este variată: presiuni multiple, scarificare superficială etc.

Diagnosticul. Vaccina localizată evoluează variat în funcție de gradul individual de imunitate cutanată și generală.

Vaccina primară (la persoane neimune) apare la 3 zile după inoculare sub forma unui eritem pruriginos local. În ziua a 4-a se formează una sau cî-

teva papule mici, care în ziua a 5-a— a 6-a se transformă în vezicule cu conținut clar. Dezvoltarea maximă este atinsă după ziua a 7-a. În ziua a 8-a— a 11-a apare un halou congestiv, lichidul vezicular se tulbură (pustulizare) și centrul începe să se deprime (ombilicare). În săptămîna a 2-a— a 3-a, elementele se transformă în cruste care se desprind, lăsînd o cicatrice definitivă, la început roșie, apoi albă. Uneori bolnavul face timp de 2—3 zile febră și are cefalee. Această evoluție lasă o imunitate solidă.

Reacția accelerată (modificată, vaccinoidă) se produce la revaccinarea persoanelor parțial imune. În ziua a 3-a apare o papulă, în ziua a 5-a— a 7-a o veziculă cu halou congestiv redus. Uscarea leziunii este rapidă, fără pustulizare, rămînînd o cicatrice mică care dispare în 1—2 ani. Dezvoltarea maximă a leziunii este în ziua a 4-a— a 7-a. Nu există fenomene generale. Și această evoluție lasă imunitate solidă.

Reacția accelerată apare uneori în vaccina primară, prin autoinoculare secundară în jurul leziunii primare sau la distanță. Evoluția este simultană cu aceea a leziunii primare.

Reacția imediată (precoce, imună) apare la revaccinarea persoanelor recent vaccinate corect. Ea este expresia unei hipersensibilizări întîrziate, denotînd o imunitate cutanată, dar nu întotdeauna și una sistemică care doar ea protejează de variolă. După 1—2 zile, apare un mic eritem local. În ziua a 3-a se formează o papulă (mic nodul), care nu se veziculează, ci dispare în zilele următoare, fără a lăsa cicatrice.

Complicațiile vaccinării antivariolice au o gravitate, patogenie și terapie variate.

Suprainfecțiile bacteriene sînt locale (piodermizare) sau la distanță, la debilitați, sugari (otite, pneumonii, enterite).

Reacțiile de hipersensibilizare („toxice”) apar în ziua a 7-a— a 11-a sub formă de erupții cu aspect variat care dispar în 1—3 zile, excepțional durînd cîteva săptămîni.

Extinderea infecției vaccinale locale poate lua mai multe aspecte clinice.

Vaccina secundară (ectopică) se produce prin auto- sau eteroinoculare și poate fi localizată pe tegumente, mucoasa nazală sau conjunctivă (keratită severă, cu risc de cecitate), vulvă etc.

Vaccina generalizată apare sub 3 forme clinice principale, la persoane cu anumiți factori predispozanți.

Vaccina generalizată ușoară apare la neeczematoși în ziua a 7-a— a 11-a de la vaccinare, sub forma unei erupții vaccinale generalizate, nu prea abundentă, care evoluează simultan cu leziunea primară, de obicei benign, foarte rar mortal.

Eczema vaccinatum (erupția variceliformă Kaposi, pustuloza vaccinală) apare la eczematoși activi sau inactivi și evoluează grav, foarte asemănător cu *eczema herpeticum* (cu *Herpesvirus simplex*) și cu variola, avînd o mortalitate de 25—80%. Erupția este foarte abundentă, mai accentuată pe locul dermatitei eczematoase. Boala este foarte contagioasă.

Vaccina progresivă (necrotică, gangrenoasă, prelungită) apare la persoane cu defecte ale imunității mediate celular (homopatii și limfoame maligne, imunodeprimare congenitală sau terapeutică). Leziunea inițială se extinde necrotic în jur, pe timp de una sau mai multe luni (1 an!), producînd uneori metastaze cutanate, osoase, viscerale, și fiind de obicei mortală.

Alte complicații rare sînt artrita purulentă, osteomielita, miocardita interstițială, localizări datorite unei viremii produse în zilele 9—13.

Encefalita postvaccinală apare mai frecvent în primovaccinările tardive (la vîrstă mai mare de 2 ani), cu o incidență de 1/4 000—1/100 000. Ea are o patogenie preponderent imunologică și poate lua 2 aspecte.

Encefalomielita postvaccinală demielinizantă apare la vaccinați în vîrstă de peste 2 ani, în ziua a 8-a—a 15-a de la inoculare. Debutul este brusc, cu confuzie, comă, pleiocitoză în L.C.R. și evoluează deseori mortal. În formele pur encefalitice care supraviețuiesc nu rămîn sechele.

Encefalopatia postvaccinală (edem și leziuni vasculare cerebrale) poate apărea la orice vîrstă, în ziua a 2-a—a 18-a de la inoculare. Debutul este tot brusc, cu manifestări neurologice de focar (convulsii, hemiplegii). Măduva nu este afectată, iar L.C.R. este deseori nemodificat. Supraviețuitorii se vindecă total, sau rămîn cu sechele psihice sau motorii.

Complicațiile neurologice se reduc uneori la *meningism sau meningită de tip aseptice, seros*.

Vaccina fetală (congenitală) poate apărea în cazul vaccinării gravidelor.

Terapia vaccinei necomplicate se adresează doar eventualelor reacții generale febrile (antitermice). Suprainfecțiile bacteriene se tratează nespecific local și — la nevoie — cu antibiotice administrate sistemic.

Eczema vaccinatum poate fi prevenită prin evitarea vaccinării eczematoșilor, prin imunoglobuline umane antivaccinale 0,6 ml/kg sau prin metisa-

zonă (*Marboran*), 6 g/24 ore la adulți, timp de 3—4 zile.

Vaccina progresivă gangrenoasă poate fi uneori influențată de cure repetate și prelungite de metisazonă în doze mari (12 g/24 ore), mai puțin prin imunoglobuline antivaccinale și prin stimulenți ai imunității mediate celular, ca factorul de transfer, sau levamisol (*Decaris* 1,25—3 mg/kilocorp în 2 prize, 2 zile consecutive pe săptămînă) administrate timp de cîteva săptămîni—luni, asociate eventual cu debridare chirurgicală.

Keratita vaccinală se tratează local nespecific și eventual prin instilații de idoxuridină sau interferon, sub control oftalmologic de specialitate.

Encefalita postvaccinală se tratează ca encefalitele nebacteriene cu prednison, hidratare, alimentare, eventual măsuri de terapie intensivă respiratorie și circulatorie. Ea poate fi prevenită prin efectuarea primovaccinării pînă la vîrsta de 2 ani. Persoanele primovaccinate tardiv pot fi protejate printr-o *prevaccinare* cu vaccinuri inactivate sau prin asocierea imunoglobulinelor antivaccinale sau a metisazonei (nu împiedică imunizarea) la primovaccinare.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Douglas R. G., Lynch E. C., Spira M. — Progressiv Vakzinia — Behandlungsversuche, Schweiz. med. Wschr., 1973, 103, 820.
 Foulds W. S., Pennington T. H., Timbury M. G. — Ocular vakzinia, Lancet, 1973, 3, 273.
 Tudor V., Strati I. — Aprecieri asupra complicațiilor postvaccinale (antivariolice) în lumina datelor actuale, Viața med., 1967, 14, 1 669.

GLOSAR, TABELE ȘI FIGURI GENERALE

Acest capitol eterogen, cu problemele expuse în ordine alfabetică în 4 subcapitole (antibiotice-chimioterapice, bacterii-infecții bacteriene, diverse, virusuri-infecții virale) se adresează celor interesați mai îndeaproape de patologia infecțioasă.

El cuprinde definirea unor noțiuni sau termeni — folosiți în text sau în literatură — care sînt mai noi și recomandabil a fi utilizați, care sînt mai vechi și pe cale de abandonare, sau care pretează cîteodată la confuzie. Capitolul mai cuprinde — pentru economie de spațiu — și unele tabele și figuri generale privitoare la agenții infecțiilor umane și terapia lor etiologică.

17.1: ANTIBIOTICE—CHIMIOTERAPIE

—Acțiune antibacteriană: comportă diferite aspecte.

Mecanismul de acțiune poate fi unic sau complex (tabelul 17.I.) Principa-

lele mecanisme sînt: inhibiția sintezei peretelui celular bacterian, inhibiția sintezei proteinelor prin mecanisme intime încă obscure, acțiune asupra membranei citoplasmice, inhibiția sintezei ARN sau ADN, inhibiția revers-transcriptazei și antagonism competitiv (cu acidul paraaminobenzoic, timina, alanina, guanina, purinele, pirimidinele, acizii aminați etc.).

Tipul acțiunii antibacteriene (bacteriostatică sau bactericidă) depinde de tipul medicamentului, concentrația și timpul de contact cu bacteria. Acțiunea începe după o *fază de latență*. Bacteriile persistente își reiau multiplicarea după încetarea contactului cu medicamentul după o *fază de refacere* (bacteriopauză, în care ele sînt foarte accesibile mecanismelor de apărare naturală a organismului-gazdă) de durată variabilă (4—6 ore) care stă la baza eficienței terapiei discontinue (fig. 17.1., tabelul 17.I.).

Bacteriostaza constă în oprirea multiplicării în faza de lag sau în cea logaritmică. Bacteriile aflate în bacterio-

Antibiotice și chimioterapice. Caracterele acțiunii

Antibiotice, familii	Acțiune					
	Mecanism (1)					
	Sinteza peretelui celular	Sinteza proteinelor	Membrana citoplasmatică	Sinteza ARN, ADN	Revers-transcriptaza	Antagoniști competitivi
Penicilino	+++					
Cefalosporine	+++					
Aminoglicozido		++	+			
Polipeptido			+++			
Macrolido		+++				
Lincosanide		+++				
Rifampicină		++		+	+	
Peptolide		+++				
Novobiocină				+++		
Tetracicline		+++				
Cloramfenicol		+++				
Nitrofurani		++	+			
Sulfamide		++				++
Chinolone		++		+		+
Cicloserină	++					+
Metronidazol						
Acid fusidic		+++				
Vancomicină	+	++				
Izoniazidă		++		+		
Etambutol		++				+
Etionamidă		+++				
PAS		++				+
Pirazinamidă						
Poliene						+++
5-fluorocitozin		++				++
Imidazoli		++	+			

Legendă

- (1) +++ une, ++ principal, + secundar
- (2) (4) + acțiune netă, ± acțiune posibilă uneori (la concentrații maxime și durată mare a contactului)
- (3) + acțiune principală, ± acțiune posibilă uneori
- (5) + obținut, ± uneori

Tabelul 17.I.

antibacteriene și ale instalării rezistenței

antibacteriană

Intensitate (2)		Faza de creștere a bacteriilor (3)		Localizare a bacteriilor (4)		Tip al rezistenței (5)		
Bacterioidie	Bacteriostază	Multiplicare	Staționară	Extracelulară	Intracelulară	Penicilinic	Streptomicinic	Intermediar
+	+	+		+	±	+		
+	+	+	±	+	±	+		±
+	+	+	+	+	±		+	±
+	+	+	+	+	±	+		
±	+	+	±	+			±	±
±	+	+	±	+	±		±	±
+	±	+	±	+	+		+	
+	+	+				+		
±	+	+	±	+			+	
±	+	+		+	+			+
±	+	+	±	+	+	±		±
±	+	+	±	+	±	±		±
	+	+		+	±	+		
±	+	+	±	+			±	±
	+	+		+		+		
+	+	+						
	+	+	±				±	±
+	+	+	+			+		
+	+	+	+	+	+		+	
±	+	+		+	+		+	
+	+	+	+	+	+		+	
	+	+		+		+		
±	+	+	±	+	±		+	
±	+	+	±	+	±	+		
	+	+		+	±		+	
±	+	+	±	+	±	+		

stază prelungită mor uneori spontan, dar mai frecvent ele sînt ucise de apărarea nespecifică a organismului, în special prin fagocitoză. Cele mai multe antibiotice sînt bacteriostatice, inclu-

bacterii, indiferent de stadiul lor biologic (și pe cele aflate în repaus). Cele mai multe antibiotice bactericide (β -lactaminele și aminoglicozidele) au însă un *efect bactericid degenerativ*, ele

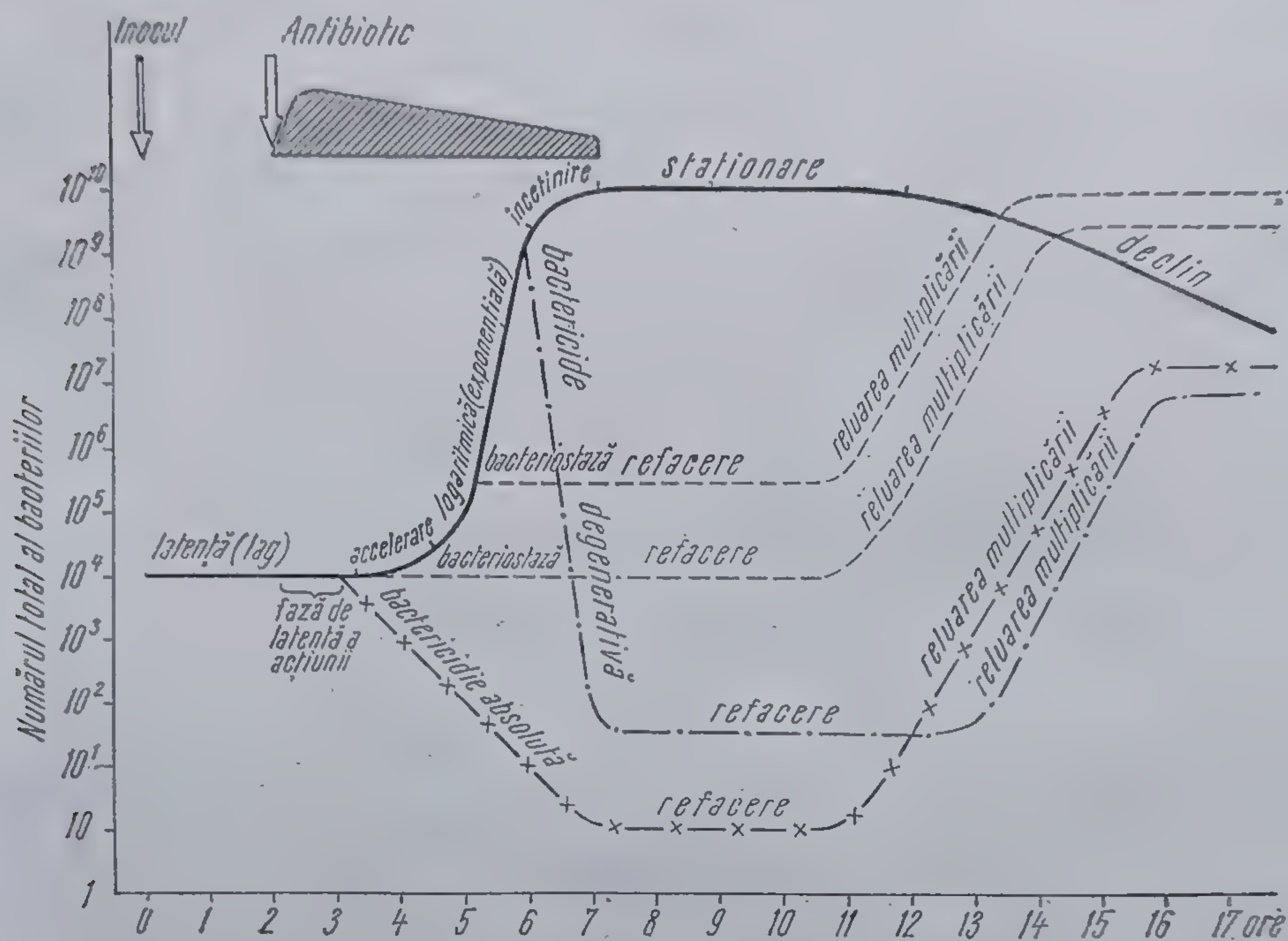


Fig. 17.1. — Dinamica numărului de bacterii în multiplicare normală și sub influența diferitelor tipuri de antibiotice sau chimioterapice. Exemplificare schematică.

— multiplicare normală (fără antibiotice)
 ---- bacteriostază (indiferent de faza de multiplicare). Exemplu: cloramfenicol, tetraciline
 bactericidie degenerativă (numai în faza de multiplicare). De exemplu: β -lactamine, aminoglicozide.
 -x-x- bactericidie absolută (și în faza de latentă). De exemplu: polipeptide.

siv cele bactericide în cazul în care realizează doar concentrații mai mici decât CMB în focarul infecțios.

Bactericidia constă în uciderea bacteriilor în prezența anumitor antibiotice aflate în concentrații suficiente în focarul infecțios. Cîteva antibiotice (de exemplu polipeptidele) au un *efect bactericid absolut*, ele fiind active pe

fiind active doar pe bacteriile aflate în curs de multiplicare. Concentrațiile minime bactericide de antibiotice (CMB) pot fi egale sau doar de cîteva ori mai mari decât cele bacteriostatice, în cazul medicamentelor bactericide. Unele antibiotice bacteriostatice pot avea și acțiune bactericidă, dar doar la concentrații mult mai ridicate (de

15—60 de ori) decât cele bacteriostatico, concentrații care sînt apropiate de nivelele toxice.

Localizarea intra- sau extracelulară a bacteriilor influențează mult acțiunea antibioticelor care — cele mai multe — sînt active în primul rînd pe bacteriile aflate extracelular. Doar unele — mai ales la concentrații ridicate — pot fi active și pe bacteriile situate intracelular (tabelul 17.I.). Acțiunea antibacteriană este mică sau nulă asupra bacteriilor aflate în spațiile greu sau deloc accesibile pătrunderii antibioticelor (L.C.R., abcese etc.).

— **Acumulare medicamentoasă:** realizarea în cursul terapiei cu antibiotice a unor concentrații (serice, tisulare) de medicament progresiv crescînde și în mod prelungit (fig. 17.2.; fig. 17.3.), prin administrarea unor doze prea mari și/sau la intervale prea scurte.

O *acumulare limitată și moderată* este obișnuită în cursul primelor administrări de antibiotice, cu o posologie corectă, pînă la realizarea stării de echilibru. *Acumularea mare și continuă* se produce în cazurile în care există un raport mare între T_{50} și intervalul între doze (mai ales la aminoglicozidele administrate în doze și la intervale obișnuite la bolnavi cu funcție renală alterată). Ea prezintă riscuri de efecte adverse toxice severe, unele ireversibile (de exemplu, surditatea). Această acumulare periculoasă trebuie și poate fi evitată printr-o terapie corect condusă (intervale mai mari sau/și doze mai mici) și controlată clinic prin laborator (creatinină serică, dozarea antibioticului în ser). Riscurile de acumulare sînt mult reduse în cursul terapiei discontinue.

— **Antibiotice, chimioterapice, clasificare:** se face după criterii multiple, deseori asociate într-o aceeași clasifi-

care. Ele sînt împărțite în familii, grupe, subgrupe, în funcție de structura chimică, spectrul de acțiune, rapiditatea dobîndirii rezistenței, proprietățile farmacologice, procentajul cuplării cu proteinele serice, efectele adverse, modul de preparare (biosinteză sau sinteză chimică), domeniu de utilizare etc.

Nu există clasificări pe deplin satisfăcătoare. Tabelul 17.II. cuprinde o clasificare practică, făcută după unele criterii care interesează pe clinician și medicul de laborator în conducerea terapiei cu medicamente antiinfecțioase. În cadrul aceleiași familii, există de obicei un grad important de rezistență încrucișată între antibioticele respective, făcînd contraindicată asocierea lor.

— **Antibioticoprofilaxie, chimioprofilaxie:** prevenirea dezvoltării unor infecții, prin administrarea de chimioterapice sau antibiotice.

Principiile de utilizare optimă sînt: existența unui risc mare și în general de scurtă durată de infecție gravă, agent infecțios cunoscut (care să permită o profilaxie „țintită”) și constant sensibil la medicamente antiinfecțioase bactericide, netoxice, nesensibilizante, ieftine, precum și o durată de aplicare cît mai scurtă. La aceste principii există și excepții.

Aplicată înainte de infecție, metoda poate realiza o profilaxie, în timp de aplicată curînd după infecție ea poate fi o chimiosupresie (terapie precocă).

Dezavantajele acestei profilaxii sînt numeroase: favorizarea suprainfecțiilor cu microorganisme rezistente, riscul apreciabil de reacții adverse, costul ridicat, mascarea simptomatologiei și senzația — deseori nejustificată — de siguranță care face să fie neglijate alte metode de profilaxie și care constituie una dintre „justificările” principale ale abuzului de chimioterapice și antibiotice.

Clasificarea practică a antibioti

Familia	Grupa	Subgrupa	Denumirea comună internațională (D.C.I.)
β -lactamino	Peniciline	Penicilină G și derivate (săruri, esteri)	Penicilină G sodică potasică procain benzatin clemizol
		Orale	Penicilină V (fenoximetil penicilină)
		Meticilină	Meticilină
		Izoxazolil peniciline	Oxacilină Cloxacilină Flucloxacilină
		Aminopeniciline	Ampicilină Amoxicilină Ciclacilină Pivampicilină Metampicilină
		Carboxipeniciline	Carbenicilină Carindacilină Carfecilină Ticarcilină
		Amidinopeniciline	Mecilinam Pivmecilinam
	Cefalosporine	Parenterale	Cefalotină Cefaloridină Cefazolină Cefapirină Cefradină Cefacetril Cefamandol
		Orale	Cefalexină
	Cefamicino		Cefoxitină

Tabelul 17.II.

celor și chimioterapicelelor

Denumiri comerciale	Indicații	Observații
Penicilină G sodică potasică Efitard Moldamin Megacilline	Coci grampozitivi și -negativi Bacili grampozitivi Spirochete Actinomicete	Distruse de penicilinaza stafilococică și de aciditatea gastrică
Penicilină V	Idem	Distrusă de penicilinaza stafilococică Rezistentă la aciditatea gastrică
Meticilină	Stafilococi rezistenți la penicilină G	Rezistentă la penicilinaza stafilococică Distrusă de aciditatea gastrică
Oxacilină Cloxacilin Flozapen	Idem	Rezistente la penicilinaza stafilococică
Ampicilină Amoxil Citocillin Pondocillin Magnipen	Ca penicilina G, plus unii bacili gramnegativi	Distruse de penicilinaze Rezistente la aciditatea gastrică
Pyopen Geopen Uticilin	<i>Pseudomonas</i> sp. <i>Proteus</i> sp.	Carindacilina și carfecilina rezistă la aciditatea gastrică
—	Bacili gramnegativi (nu <i>Pseudomonas</i>)	În stadiu experimental
Keflin Ceporan Kefzol Cefatrexyl Sefril Celo Spor —	Coci și bacili grampozitivi și gramnegativi Spirochete Actinomicete	Variat rezistente la cefalosporine Cefradina rezistă la aciditatea gastrică
Ceporex	Idem	Idem
—	Bacili gramnegativi (mai ales <i>Proteus</i> sp.)	Rezistente la β -lactamaze de bacili gramnegativi

Familia	Grupa	Subgrupa	Denumirea comună internațională (D.C.I.)
Aminoglicozide	Streptomycină		Streptomycină Streptomycină pantotenat Dihidrostreptomycină
	Kanamycină		Kanamycină Amikacin
	Gentamicină		Gentamicină Tobramycină Sisomicină
	Neomicină		Neomicină (A + C) Framicetină (Neomicină B) Paromomicină (amino- sidină) Micerină Monomicină
	Spectinomycină		Spectinomycină
Polipeptide	Polimixine		Polimixină B Colistină (polimixină E)
	De aplicare locală		Bacitracină Tirotricină
Macrolide	Eritromicine	Orale	Eritromicină propionil (estolat) Eritromicină etil-suc- cinat Eritromicină stearat
		Parenteral	Eritromicină lactobionat
	Spiramicină		Spiramicină
	Oleandomicine		Oleandomicină Triacetiloleandomicină (TAO)
Lincosanide			Lincomicină Clindamicină

(continuare) Tabelul 17.II.

Denumiri comerciale	Indicații	Observații
<i>Streptomycină</i> <i>Strepancil</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , unii bacili gramnegativi aerobi	Neresorbabile digestiv Produc rapid rezistență
<i>Kanamycină</i> <i>Biklin, Amikin</i>	Bacili gramnegativi aerobi	Neresorbabile digestiv
<i>Gentamicină</i> <i>Tobramycin</i> <i>Ensamycin</i>	Bacili gramnegativi Coci grampozitivi	Idem
<i>Negamicin</i> <i>Soframycin</i> <i>Humatin</i> <i>Mycerin</i> <i>Monomycin</i>	Bacili gramnegativi aerobi	Neresorbabile digestiv Foarte toxice Se utilizează numai local și per os
<i>Trobicin</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Unică utilizare
<i>Polimixină B. sulfat</i> <i>Colimycine</i>	Bacili gramnegativi: aerobi (nu <i>Proteus</i> sp.)	Neresorbabile digestiv Foarte toxice De utilizare preponderent locală sau per os
în <i>Negamicin B</i> <i>Tyrothricin</i>	Coci grampozitivi și -negativi	Foarte toxice
<i>Eritromicină propionil</i> <i>Erythroped</i> <i>Erytrocin</i>	Coci grampozitivi Bacili grampozitivi Bacili gramnegativi anaerobi Micoplasme	Puțin toxice, nealergizante
<i>Eritromicină lactobionat</i>	Idem	Idem
<i>Rovamycine</i>	Idem	Idem
<i>Romicil</i> <i>Oleandocyn</i>	Idem	Idem
<i>Lincoctn</i> <i>Dalacin</i>	Coci grampozitivi Bacterii anaerobe	Puțin toxice, nealergizante

Familia	Grupa	Subgrupa	Denumirea comună internățională (D.C.I.)
Ansamice	Rifamicine		Rifampicină Rifamicină SV
Peptolide	Sinergistine		Pristinamicină
Novobiocină			Novobiocină
Antistafilococice de rezervă	Steroidale		Acid fusidic
	Vancomicină		Vancomicină
	Ristocetină		Ristocetină
Tetraciclina	Orale	T ₅₀ scurt	Tetraciclina Oxitetraciclina Tetraciclina metilen- lizina
		T ₅₀ lung	Doxiciclina Minociclina Metaciclina
	Parenterale		Rolitetraciclina
Cloramfenicoli	Orali		Cloramfenicol Cloramfenicol palmitat Tiamfenicol
	Parenterali		Cloramfenicol hemisuc- cinat
Nitrofurani	Infecții urinare		Nitrofurantoină
	Infecții digestive		Furazolidon
	Infecții locale		Nitrofurprazin Nitrofur

(continuare) Tabelul 17.II.

Denumiri comerciale	Indicații	Observații
Rifampicină, Sincrodol —	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> Coci și bacili grampozitivi și negativi	Produce rapid rezistență Scoasă din uz
Pyostacine	<i>Staphylococcus</i> sp.	Puțin toxică, nealergizantă
Novobiocin	<i>Staphylococcus</i> sp. <i>Proteus</i> sp.	Toxic. Utilizare rară
Fucidin	<i>Staphylococcus</i> sp.	
Vancocin	<i>Staphylococcus</i> sp.	
Spontin	<i>Staphylococcus</i> sp.	
Tetraciclină Terramycin Lymecyclin	Coci și bacili aerobi și anaerobi Spirochete Micoplasme Clamidii Rickettsii Amibe	
Vibramycin Minocyclin Rondomycin	Idem	Doze mai mici, intervale mai mari Mai active pe <i>Staphylococcus</i> sp. decît celelalte tetraciline
Solvocilin	Idem	
Cloramfenicol Cloramfenicol palmitat Thiophénicol	Coci și bacili aerobi și anaerobi Clamidii Rickettsii	
Cloramfenicol hemisuc- cinal	Idem	
Nitrofurantoin	Coci grampozitivi și -negativi Bacili gramnegativi	
Purazolidon	Idem	
Carofur Furacin	Idem	

Familia	Grupa	Subgrupa	Denumirea comună internațională (D.C.I.)
Sulfamide	Resorbabile digestive	T_{50} scurt (<8 ore)	Sulfizoxazol Sulfafenazol Sulfatiazol Sulfacetamidă
		T_{50} mijlociu (8—16 ore)	Sulfametoxazol Sulfadimidin Sulfadiazin
		T_{50} lung (24—48 ore)	Sulfametoxidiazin Sulfametoxipiridazin Sulfadimetoxin
		T_{50} foarte lung (72—144 ore)	Sulfalen Sulformetoxin
	Combinații	Cu trimetoprim	Cotrimoxazol (cu sulfametoxazol) Cu sulfadimidin
		Cu pirimetamin	Sulformetoxin Sulfalen
	Neresorbabile digestive		Ftalilsulfatiazol Sulfasalazin
	Utilizare locală	Homosulfamide	Sulfamilon acetat
			Diaminodifenilsulfonă
Sulfone			
Antiseptice urinare	Chinolone și înrudite	Acid nalidixic	Acid nalidixic
		Chinolone	Acid oxolinic Acid pipemidic
	Cicloserine		Cicloserină Terizidon
	Metenamine		Metenamină Metenamină + acid mandelic Hexamin hipurat
	Azoderivați		Fenazopiridin
	Acid mandelic		Acid mandelic
Antiseptice intestinale	Oxichinoleine halogenate		Iodolorhidroxichinoleină Dieloroxichinaldină

(continuare) Tabelul 17.II.

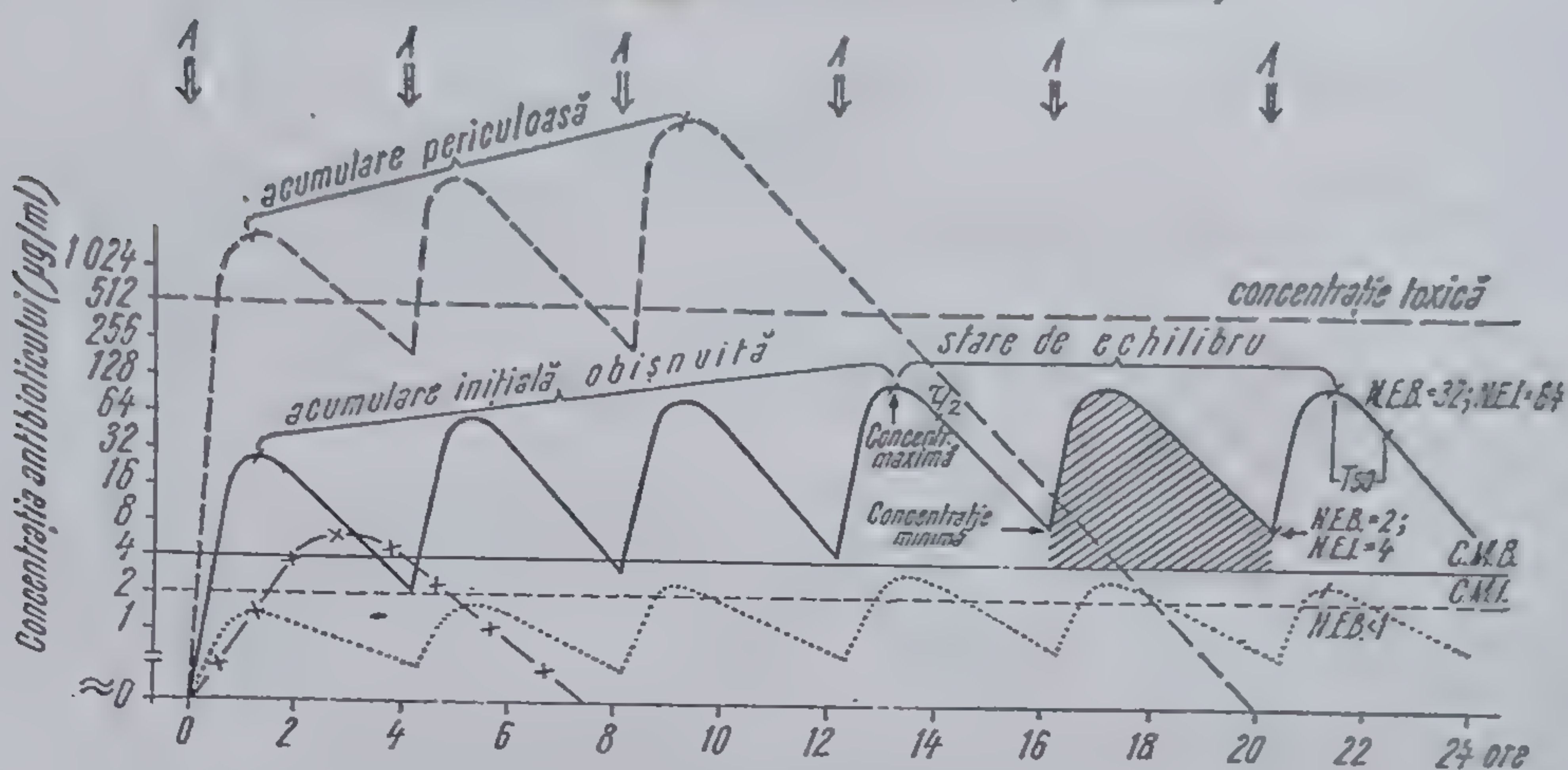
Denumiri comerciale	Indicații	Observații
Neorazol Sulfafenazol Sulfatiazol Sulfacetamidă	Bacterii grampozitive și -negative Clamidii	Depășit Utilizat numai local
Gantanol în Poteseptil în amestecuri	Idem	
Sulfametin Lederkyn Madribon	Infecții urinare	
Longum Fanasil	Infecții urinare	
Septtrin, Biseptol Poteseptil	Infecții urinare, pneumonii, infecții sistemice	Acțiune mai intensă, deseori bactericidă, spectru de acțiune mai larg
Fansidar Antémal	Malarie	
Flalilsulfatiazol Salazopyrin	Infecții digestive Rectocolită ulcerosă	Depășit Are și acțiune antiinflamatoare
Mafenid	Aerobi, anaerobi (arsuri)	
Dapsone	Lepră, malarie	
Negram	Bacili și coci gramnegativi	Recent, administrat și parenteral în infecții sistemice
Nibiol	Bacili gramnegativi <i>Staphylococcus</i> sp.	
Tebemicin în Urovalidin	Bacterii grampozitive și negative (tuberculoză)	Asociere cu fenazopiridin
Metenamină Mandelamin	Spectru larg	Active doar în mediu acid
În asocieri	Acțiune slabă	Analgetic urinar
În asocieri	Acțiune slabă	Folosit mai ales ca acidifiant
Mezaform Saprosan	Infecții intestinale cu bacterii, fungi, protozoare	Asociat cu Antrenil (antispastic)

Familia	Grupa	Subgrupa	Denumirea comună internațională (D.C.I.)
Nitroimidazoli	Metronidazol		Metronidazol Tinidazol
Antituberculoase		majore	Izoniazidă Rifampicină Etambutol Streptomycină
		De rezervă	Acid paraaminosalicilic Etionamidă Pirazinamidă Morfazinamid Tiocarlid Cicloserină
Antifungice	Locale	Poliene	Nistatin Pimaricin Trichomicin
		Altele	Tolnaftat
	Sistemice și locale	Poliene	Amfotericină B Hamicin
		Imidazoli	Clotrimazol Miconazol
		Altele	5-fluorocitozin Griseofulvin
Antivirale		Amantadino	Adamantanamina Rimantadina
		Metisazon	Metisazon
		Antimetaboliti	Iododesoxiuridin Citozinarabinozid Adeninarabinozid

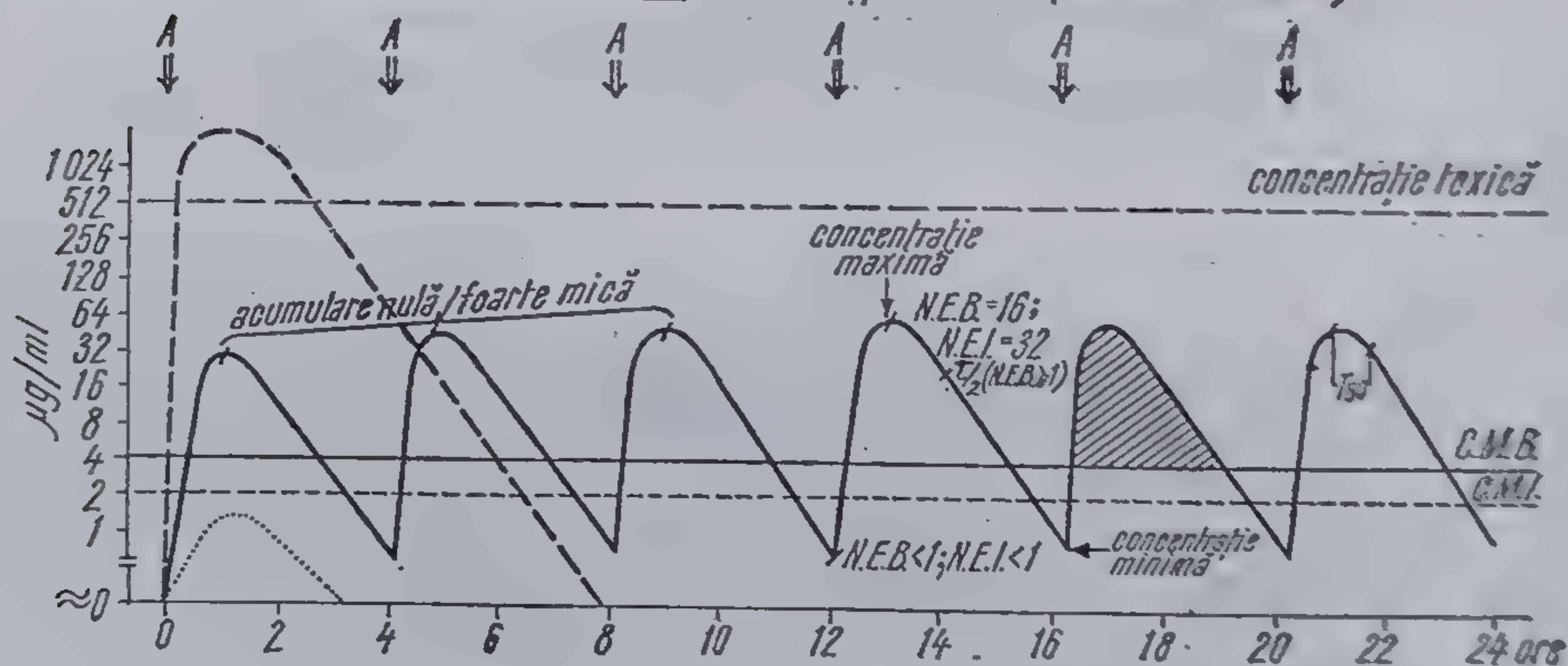
(continuare) Tabelul 17.11.

Denumiri comerciale	Indicații	Observații
<i>Metronidazol</i> <i>Fasigyn</i>	Amibe, <i>Trichomonas</i> , <i>Giardia</i> , bacterii anaerobe	Foarte activ pe bacterii anaerobe
<i>Isoniazidă</i> <i>Rifampicină</i> , <i>Sinerdol</i> <i>Klambutol</i> <i>Streptomycină</i>	Tuberculoză (lepră)	
<i>PAS</i> <i>Nizolin</i> <i>Pirazinamidă</i> <i>Morinamid</i> <i>Tiocarlid</i> <i>Tebemycin</i>		
<i>Stamicin</i> <i>Pimafucin</i> <i>Trichomycin</i>	Micoze ale mucoaselor și pielii	Neresorbabile digestiv
<i>Tonofal</i>		
<i>Fungizone</i> <i>Hamycin</i>	Micoze sistemice sau locale	
<i>Canesten</i> <i>Daktar</i>		
<i>Ancotil</i> <i>Griseofulvin M</i>		
<i>Viregyt</i> <i>Rimantadin</i>	Profilaxia gripei A	Acțiune antiparkinsoniană
<i>Marboran</i>	Profilaxia variolei Terapia vaccinului grave	
<i>Dendrid</i> — —	Terapia zonei, herpesului sim- plex	

TERAPIE CONTINUĂ: N.E.B. minim ≥ 1 (rar realizată)



TERAPIE RELATIV CONTINUĂ: N.E.B. la $T/2$ este ≥ 1 (deseori realizată)



TERAPIE DISCONTINUĂ: perioade de 3-5 ore cu N.E.B. > 1 , separate de perioade cu N.E.I. < 1 (recomandabilă deseori)

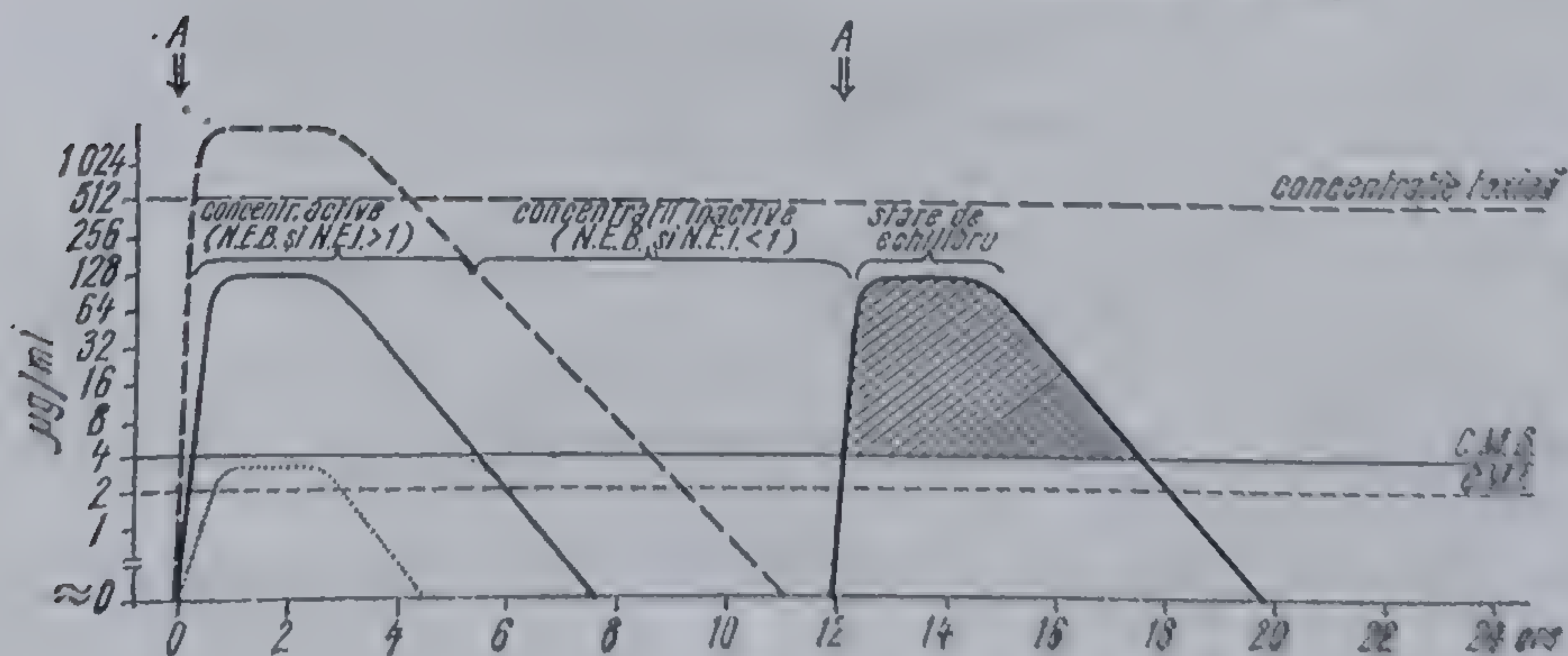


Fig. 17.8.

Fig. 17.2. — Concentrațiile de antibiotice sau chimioterapice bacteriostatice din ser și focarul infecțios în infecțiile de gravitate medie sau ușoară. Variante posologice

A = administrări echidistante de antibiotic.

$T_{1/2}$ = timpul de înjumătățire a antibioticului.

$\tau/2$ = concentrația antibioticului la jumătatea intervalului.

Concentrații serice: ————— corecte; ———— exagerate (inutile, periculoase); insuficiente.

Concentrații din țesuturi, focare infecțioase: x—x—x

Suprafață hașurată = concentrații-timp integrate (suprafața de sub curbă).

Unele medicamente bacteriostatice pot fi bactericide în anumite condiții: concentrații foarte mari (C.M.B. este aici de zece de ori mai mare decât C.M.I. și aproape sau deasupra concentrațiilor toxice) și prelungite. Obiective ale terapiei: realizarea continuă sau discontinuă (pe perioade de 3-5 ore, distanțate între ele) de concentrații de 8-64 de ori mai mari decât C.M.I. (eventual decât C.M.B.), dar inferioare concentrațiilor toxice.

Indicațiile chimioprofilaxiei trebuie foarte bine evaluate critic, comparând avantajele și dezavantajele ei.

Indicații de mare utilitate și uz relativ frecvent: prevenirea infecțiilor cu *Streptococcus pyogenes* grupa A (reumatismul acut, anginele), manoperele care determină bacteriemii la persoanele cu valvulopatii și risc de endocardite bacteriene, prevenirea unor infecții postoperatorii (intervensiile pe colon, cord, vase, supurații pulmonare, sistem nervos, oase, sferă genitală feminină), arsurile și plăgile întinse sau tetanigene, tuberculoza, bolile venerice (gonoreea, sifilisul), infecțiile meningococice, infecțiile urinare recidivante, malaria, explorările cu risc de infecții (cateterismul vezical, cistoscopia etc.).

Indicații utile în cazuri speciale, rare: protejarea persoanelor imunodeprimare severe (hemopatii maligne, iradiări, citostatice etc.), prevenirea episoadelor de acutizare infecțioasă din cursul bronhopneumopatiilor obstructive cronice și al mucoviscidozei, cardiopatiile severe cu cianoză, infecțiile accidentale de laborator (febra tifoidă, bruceloza, tularemia, pesta, psitacoza, rickettsiozele ș.a.), tusea convulsivă, infecțiile cu *E. coli* enteropatogen, holeră, gripa, variola.

Indicații eronate: chimioprofilaxia de rutină a superinfecțiilor bacteriene din cursul infecțiilor respiratorii virale, rujeolei, terapiei cu corticosteroizi, comelor de diverse cauze, diareelor

repetate, asocierea de rutină a antifunghicelor la antibioticele cu spectru larg de acțiune.

— **Biodisponibilitate:** timpul după administrare și proporția în care un medicament ajunge în circulație sub forma activă. Ea depinde de calea de administrare, forma farmaceutică, starea de umplere a tubului digestiv, caracteristicile farmacocinetice ale antibioticului (resorbție, difuziune, inactivare, eliminare) și de variațiile fiziologice, sau patologice ale bolnavului. Tabelul 17.III. cuprinde unele caractere de biodisponibilitate ale principalelor antibiotice, absolut necesar să fie cunoscute pentru conducerea rațională a terapiei antibacteriene.

— **Concentrații active în ser și în focarul infecțios.** Sunt hotăritoare pentru calitatea și intensitatea efectului antibacterian.

Controlul concentrațiilor active din ser se face ușor, al concentrațiilor din focarul infecțios mult mai greu (cu excepția colecțiilor punționabile, a meningitelor, pleureziilor, pericarditelor, artritelor, infecțiilor urinare), prin metode simple de laborator. Concentrațiile tisulare, din colecții, revărsate și din focarele infecțioase, sunt întotdeauna mai mici, mai târziu realizate și uneori mai prelungite decât cele serice.

Interpretare. Rezultate bune sînt de așteptat — în concepția clasică — atunci cînd concentrațiile realizate de-

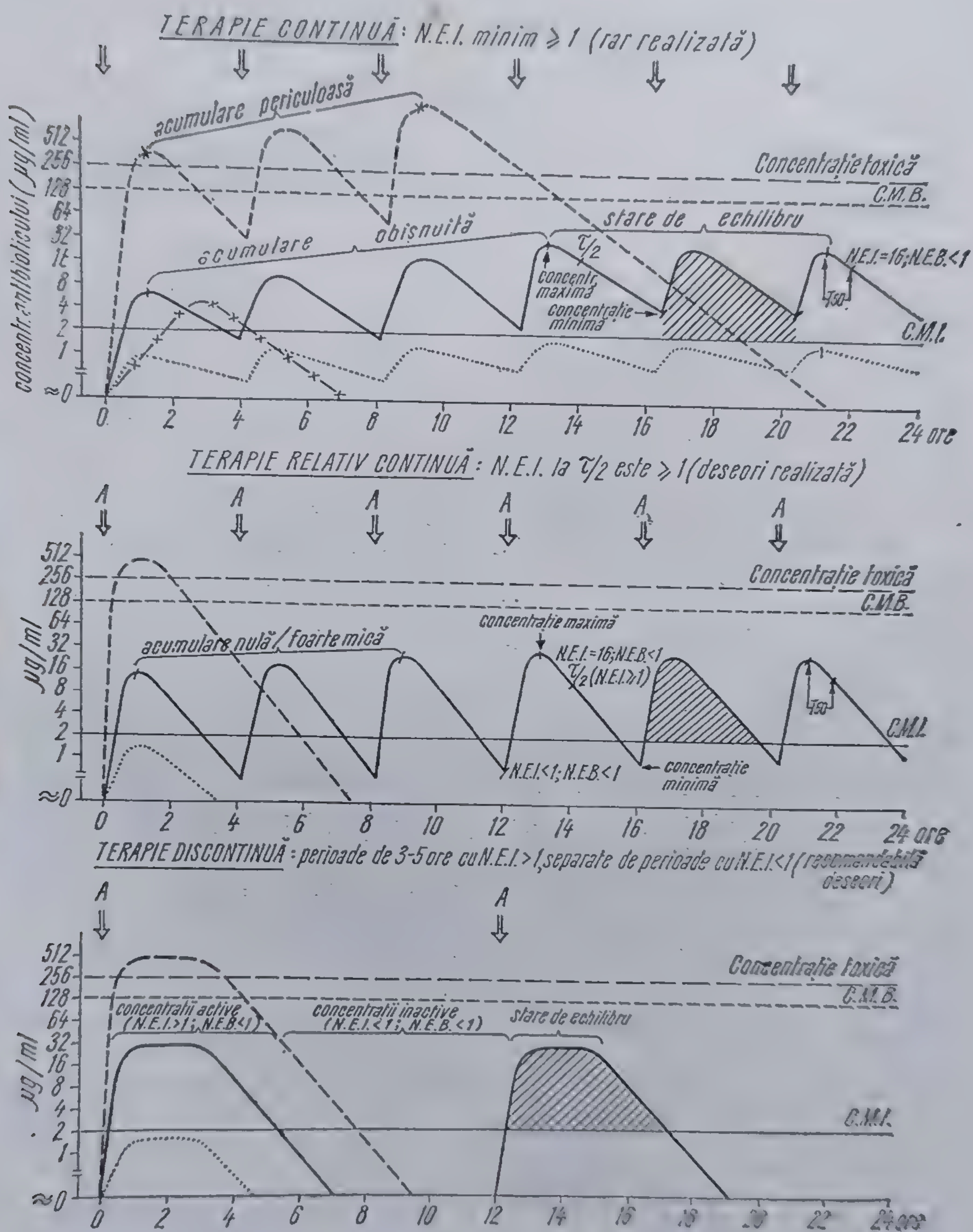


Fig. 17.3.

Fig. 17.3. — Concentrațiile de antibiotice sau chimioterapice bactericide din ser și focarul infecțios în infecțiile severe. Variante posologice.

A = administrări echidistante de antibiotice.

$T_{1/2}$ = timpul de înjumătățire a antibioticului.

$\tau/2$ = concentrația antibioticului la jumătatea intervalului.

Concentrații serice: — corecte; --- exagerate (inutile, periculoase); insuficiente.

Concentrații din țesuturi, focare infecțioase, L.C.R., revărsate, colecții: —x—x—x.

Suprafață hașurată = concentrații-timp integrate (suprafața de sub curbă).

C.M.I. și C.M.B. ale antibioticelor/chimioterapicelor bactericide sînt uneori egale și deseori puțin diferite (C.M.B. este de 2-4 ori mai mare decît C.M.I.).

Obiective ale terapiei: realizarea continuă sau discontinuă (pe perioade de 3-5 ore distanțate între ele) de concentrații de 8-64 de ori mai mari decît C.M.B., dar inferioare concentrațiilor toxice.

pășesc de 8—64 ori CMI, preferabil CMB (corespunzător la un NEI, respectiv NEB, de 8—64) a bacteriei respective pe toată durata terapiei, schemă terapeutică denumită *terapie continuă*, sau măcar pe durata primei jumătăți a intervalului dintre administrări (la $\tau/2$), schemă denumită *terapie relativ continuă*. Recent s-a dovedit că se pot obține rezultate egale și uneori superioare — în multe infecții realizînd concentrațiile amintite (preferabil bactericide) pe două perioade de minimum 3—5 ore, mult distanțate în decursul a 24 de ore, schemă denumită *terapie discontinuă*. Posologia trebuie astfel potrivită, în funcție de proprietățile farmacocinetice ale antibioticului respectiv, de calitatea funcțională renală, hepatică etc. a bolnavului și de CMI, respectiv CMB ale bacteriei etiologice, încît să se realizeze una din variantele de concentrații amintite mai sus (fig. 17.2. și 17.3.).

Concentrațiile mai mari decît CMI (NEI > 1) sînt de obicei suficiente în infecțiile ușoare și medii.

Concentrațiile mai mari decît CMB (NEB > 1) sînt indispensabile în infecțiile severe, mai ales endocardito, septicemii, meningite. Concentrații mari în focarul infecțios pot fi obținute uneori doar prin combinații și administrări locale de antibiotice (meningite, revărsate, colecții).

Concentrațiile exagerate (de sute de ori mai mari decît CMI, respectiv CMB) nu au nici un avantaj nici în infecțiile grave. Este ca și cum s-ar da într-o insuficiență cardiacă severă doze de digitală de multe ori mai mari decît într-o insuficiență de gravitate medie. Aceste concentrații exagerate pot avea dezavantaje importante: acumulare, efecte adverse locale și sistemice mai frecvente, scăderea efectului antibacterian (efect Eagle), favorizarea suprainfecțiilor, creșterea costului terapiei.

Concentrațiile mai mici decît CMI (NEI < 1) sînt insuficiente și cresc riscul de dobîndire a rezistenței. Vindecările care se produc totuși în prezența unor concentrații insuficiente, în multe dintre infecțiile de gravitate medie și practic în toate cele ușoare, sînt datorite exclusiv mijloacelor naturale de apărare a organismului gazdă.

Concentrațiile active din ser, L.C.R., revărsate, colecții nu trebuie să depășească *concentrațiile critice toxice*, diferite de la un antibiotic la altul, cerință care face înocă o dată foarte utilă dozarea lor prin metode de laborator, mai ales în cazul infecțiilor severe, a bacteriilor rezistente care necesită o posologie intensă (*Pseudomonas*, *Proteus*, *Staphylococcus* ș.a.) și a antibioticelor cu toxicitate mare (aminoglicozidele în general, penicilinele în tratamentul meningitelor).

Biodisponibilitatea principalelor

Medicamentul	Resorbție orală (%)	Cuplare cu proteinele serice (%)	Metabolizare (%)	T _{1/2} normal (minute)	Concentrația serică medie (μg-U.I./ml)	Difuziune (% din		
						Tesuturi	L.C.R.	
							Normal	Inflamator
Penicilină G	10	40—50	30—50	30—60	> 10	25	<10	10—30
Penicilină V	> 50	50	50—70	30—50	1—2	25	±	<10
Oxacilină	> 50	90	> 50	30	1—70	20—25	±	±
Cloxacilină	70	92	> 50	50	3—70	20—25	±	±
Meticilină	±	35	30—40	50	2—20	—	—	<10
Ampicilină	35—55	10	20	60—120	2—> 50	25—40	<10	40—70
Carbenicilină	<5	50	±	50—120	30—> 100	10—30	<10	10—20
Cefalotină	<5	50—80	30—40	30	2—40	20—> 60	<15	10—50
Cefazolină	0	70		120	10—40	20—> 70	±	±
Cefalexină	> 90	35	±	60—90	7—20	25	<10	
Streptomycină	<2	25—35	50	120—180	25	<30	<3	10—50
Kanamycină	±	0	20—50	120—240	30(60)	5—50	±	30(60)
Gentamicină	±	0—30	<20	120(300)	3(8)	20(45)	0—10	0—70
Colistină	±	<30	45	120—180	2—8	<10	<1	<5
Eritromicină	10—50	80	> 40	60—100	2—10	30—> 60	<5	10—20
Lincomicină	20—25	60—75		240	2—15	30—> 60	<5	10—20
Clindamicină	35—45	40		140	2—10		<10	30
Rifampicină	50—100	75	<100	120	2—4(6)	15—100	<10	10-20(80)
Tetraciclina	60—80	30—50	30—50	480	1,5—4	50—> 80	<10	15—30
Rolitetraciclina	0	50	30—50	480	2—5,5	50—> 80	10—20	<50
Doxiciclina	> 90	90	> 30	16 ore	2	> 80	<20	<30
Cloramfenicol	> 90	40—50	80—90	200—480	4—10	30—50	50	50—100
Trimetoprim	100	45	20	6—15 ore	2	> 100	50	
Sulfamide cu T _{1/2} scurt	> 95	<10	15—40	2—8 ore	90	30	0—30	15
Sulfamide cu T _{1/2} mijlociu	> 95	30—70	20—55	8—16 ore	80	40	10	30
Sulfamide cu T _{1/2} lung	> 95	85—95	50—70	37(90)ore	100	25	10	20
Acid nalidixic	90	70—90	90	90—120	10—30	rinichi 100	0	0
Nitrofurantoină	> 90	50	40—50	20—30	0	0	0	0

Tabelul 17.III.

antibiotice și chimioterapice

concentrația seriei)				Eliminare					
Lichid			Circulația fetală	Urinară			Biliară		Fecală (% din doza totală)
Pleural	Peritoneal	Articular		% din doza totală	Concentrații active medii (μg-U.I./ml)	pH optim de acțiune	% din doza totală	Concentrații (% din concentrațiile seriei)	
20	30—50	30—75	25	> 90	> 100	6—6,5	1—2	300—500	80
20	30	40	25	50—70	> 50		1—5	300—500	80
15—50		50		20—40	> 1 000		3—8	3—8	<10
				40—50	> 1 000		3—8	3—8	<10
50—100	50	30—70		60	> 1 000		20—50	20—50	
60—80	60—80	> 60	30—65	50	> 1 000	5,5—6	5	200—1 000	25
100	> 100	80	20—50	> 90	> 1 000	6—8	1—2	20—30	<10
40	15	10	25	70	> 1 000	6—7,3	<5	20	±
		90		70	> 1 000		<5	20	±
			20—40	90—100	> 2 000	6—7	<5	100	±
20—100	50—100	25	<50	90	100—	7,5—8	<1	<80	<2
					> 1 000				
30—60	50—100	50—100	50(200)	50—90	100—	7,6—8	±	20—30	±
					> 1 000				
25—50	25—50	<50	50(200)	70—100	80—> 200	7,8	<2	50	<1
<10	±	±		40	50	6,2—7,5	±	±	<10
15—30	15—50	15—30	5—20	5—15	50—120	8—8,5	30	300—3 000	<75
15—30	15—50	15—30	> 60	5—20	50—120	8—8,5	30	100—400	75
					100—300		30		50
5—40	15—35	10(100)	30	<250	20—40	5,5—8	70—90	> 100	> 50
50—> 75	50—> 75	50—> 75	50—75	40—60	100—300	5,5—6,5	5—10	500—1 000	20—50
50—> 100	50—> 100	50—> 100	50—75	50—70	100—300	5,5—6,5	<10	800—3 000	<10
50—> 100	50—> 100	50—> 100	50—75	35	40—70	5—5,5	20	500	20—40
30—50	30—50	30—50	30—80	> 90	200	2—9	3	20—50	> 95
				40—85		> 200	200	4	
20—50	30—70	20—50	0—80	65—90	> 100	5,5—7,5	<5	100	<10
30—50	50—70	30—50	10—80	70—90	> 100	5,5—7,5	<5	100	<25
30—50	50—70	30—50	10—80	60—80	20—> 100	5,5—7,5	<5	100	<30
0	0	0	±	95	100—300	5—6,5	<5	100	±
0	0	0	±	90	100—300	5,5—6	<5	±	—

— **Concentrație minimă bacterică (CMB):** concentrația cea mai mică a unui antibiotic sau chimioterapic, exprimată în μg (U.I.)/ml, care mai are acțiune bacterică asupra unei anumite tulpini bacteriene.

exprimat în ore pe abscisă. Reprezentarea grafică ia un aspect curbiliniu ale cărui diverse puncte pot fi stabilite doar prin dozări. Valorile concentrațiilor mici apar reprezentate la distanțe foarte mici, greu de diferențiat (fig. 17.4.).

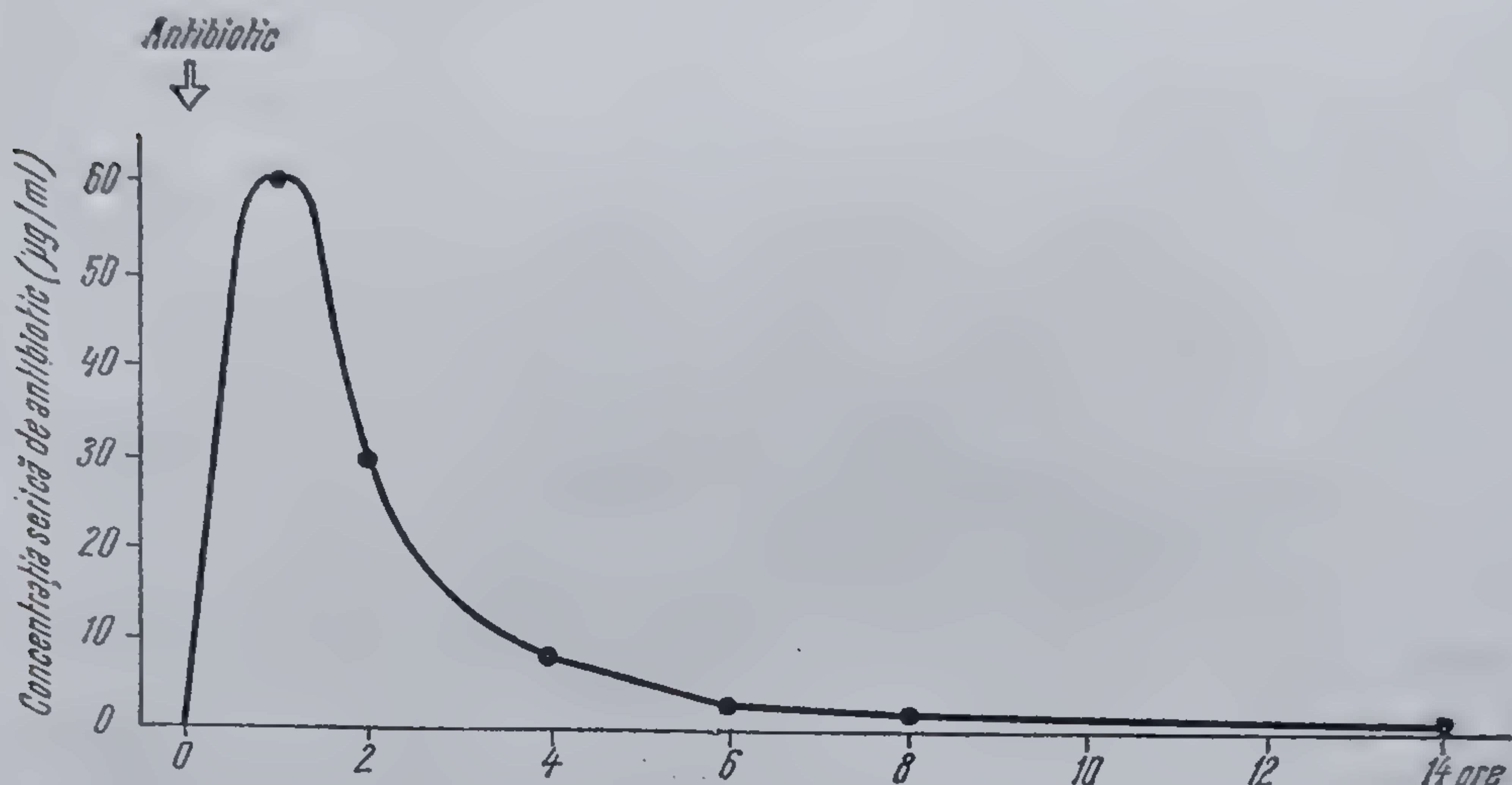


Fig. 17.4. — Reprezentarea grafică a concentrațiilor serice de antibiotic, realizate după o administrare unică, pe un sistem de coordonate cartesiene rectangulare cu valori în progresie aritmetică.

—•—•— valori determinate prin dozări.

— **Concentrație minimă inhibitorie (CMI):** concentrația cea mai mică a unui antibiotic sau chimioterapic, exprimată în μg (U.I.) /ml, care mai are o acțiune bacteriostatică asupra unei anumite tulpini bacteriene.

— **Concentrații serice, exprimare grafică, deducere prin extrapolare:** concentrațiile serice realizate la diferite intervale după administrare — determinate prin dozări repetate — pot fi exprimate grafic în două moduri principale.

Pe coordonate cartesiene rectangulare cu valorile în progresie aritmetică: concentrațiile sunt exprimate în μg (U.I.) / ml pe ordonată și timpul este

Pe coordonate semilogaritmice: concentrațiile sunt exprimate logaritmice (în progresie geometrică, cu ajutorul unei hirtii gradate logaritmice sau a gradațiilor unei rigle de calcul) în μg (U.I.) / ml pe ordonată; iar timpul este exprimat în progresie aritmetică în ore pe abscisă. Expresia grafică ia un aspect rectiliniu, cu valorile concentrațiilor mici reprezentate la distanțe mari, ușor de diferențiat. Reprezentarea semilogaritmice are și avantajul că permite aprecierea aproximativă prin extrapolare, fără dozări, a unor concentrații de la diferite intervale în cazul în care faza liniară logaritmice a fost determinată prin cel puțin două dozări

de antibiotic: una la concentrația maximă și alta la valori situate între $1/5$ și $1/20$ (preferabil la valori cît mai joase, la interval cît mai mare de la administrare) din concentrațiile serice maxime (fig. 17.5.).

acola al acțiunii antibacteriene *in vivo*, cuplarea în proporție mare (peste 95%) constituie un caracter negativ al medicamentului respectiv, fiind preferabile în general antibioticele cu cuplări în proporții mai mici.

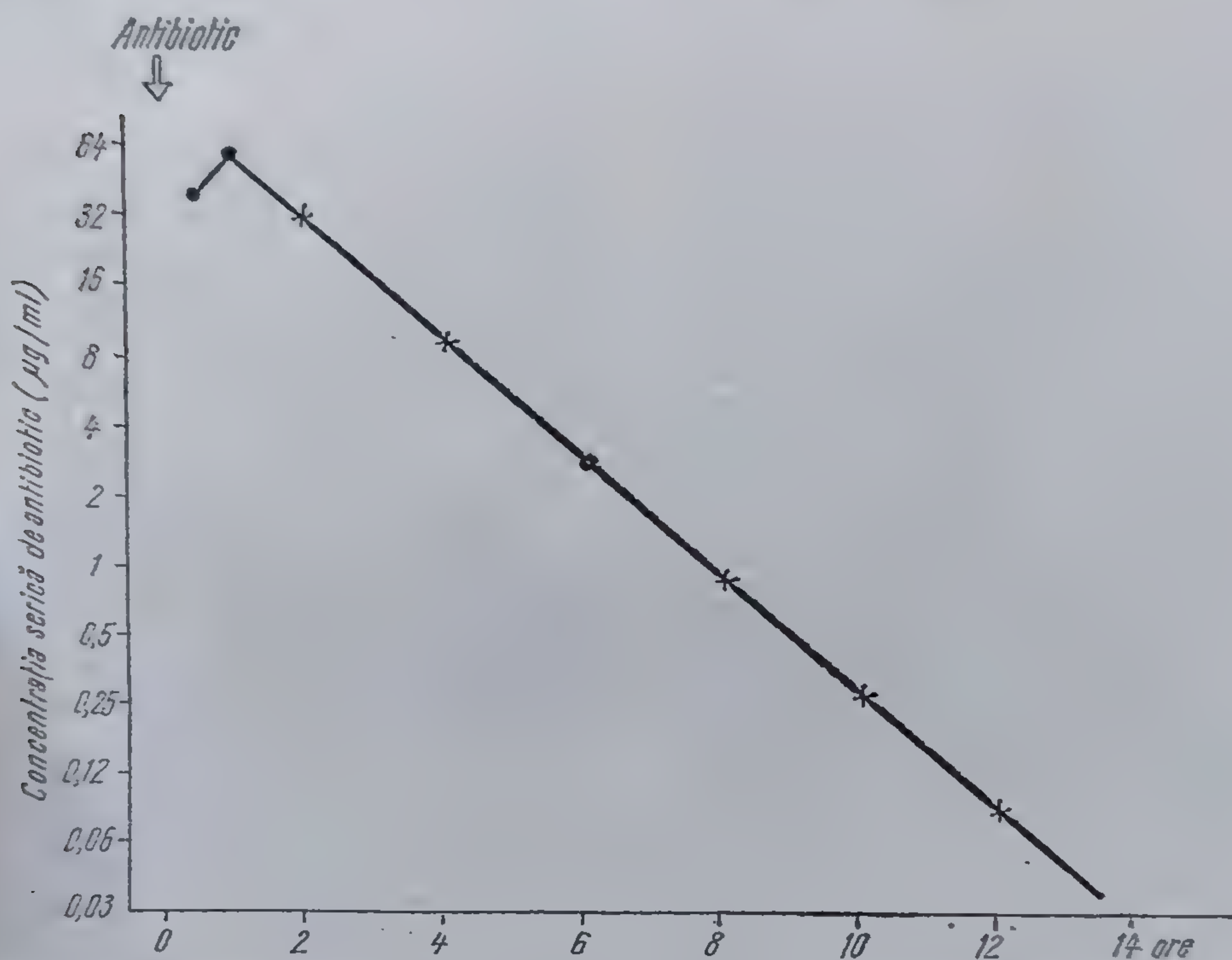


Fig. 17.5. — Reprezentarea grafică a concentrațiilor serice de antibiotic, realizate după o administrare unică, pe sistem de coordonate rectangulare semilogaritmice.

—●—●— valori determinate prin dozare

—x—x— valori determinate prin extrapolare.

— Cuplare cu proteinele serice: legare reversibilă cu proteinele (mai ales albuminele) serice care se menține la un procentaj anumit al concentrațiilor serice pentru fiecare medicament în parte. Procentajul de antibiotice cuplat este inactiv asupra microorganismelor. Fără a se putea face încă o relație precisă între gradul cuplării și

— Eagle, efect: fenomen întâlnit în tratamentul infecțiilor cu *Streptococcus faecalis* (probabil existent și la alte bacterii) cu penicilină G sau ampicilină și caracterizat printr-un efect bactericid mai redus al concentrațiilor foarte mari de antibiotice decât acela al concentrațiilor care depășesc doar de 8-64 ori CMB.

— **Efecte adverse:** pot fi *locale* (iritații la locul de aplicare muscular, mucos, venos, meningeal, nervos etc.) sau *sistemice*. Efectele adverse sistemice recunosc mecanisme variate, uneori mixte, unele încă necunoscute: toxicitate pe anumite organe țintă (în special rinichi, ficat, sistem nervos, măduvă osoasă, mai ales dacă există leziuni anterioare), hipersensibilizare (alergie), dezechilibre ecologice bacteriene (disbiotism digestiv, cu proliferarea exagerată a unor saprofiți, suprainfectare de spital), tulburări biologice (inhibare a imunității, teratogenă, reacții prin bacterioliză exagerată, avitaminoze, colită pseudomembranoasă cu mecanism obscur), interferențe farmacologice cu alte medicamente etc.

Profilaxia efectelor adverse se face prin: cunoașterea incidenței generale a efectelor adverse (tabelul 17.IV.) și a stării funcționale a organelor mai frecvent interesate, o posologie corectă prin care să se evite acumularea, evitarea asocierilor cu toxicitate crescută (antibiotice nocive pentru același organ), scurtarea terapiei la minimum necesar, dozarea repetată în ser a antibioticelor toxice (mai ales aminoglicozide).

Diagnosticul lor se face prin monitorizare clinică și de laborator a diferitelor tulburări (hemogramă, examene de urină, transaminaze, teste de acuitate auditivă etc.).

Terapia constă în întreruperea antibioticului și tratarea prin metode nespecifice obișnuite a tulburărilor înregistrate.

Desensibilizarea poate fi încercată cu multă prudență, după tehnica folosită la serurile eterologe (Capitolul 6.3.), atunci când un anumit antibiotic este absolut necesar pentru obținerea vindecării (de exemplu penicilinele în tratamentul endocarditelor bacteriene).

— **Episom:** ADN bacterian extracromozomial care poate fi autonom (neatașat de cromozom, denumit și plasmidie) sau atașat de cromozom și care este purtător al unor informații genetice suplimentare, neesențiale pentru bacterie (de exemplu rezistența la antibiotice). El poate fi dobândit, pierdut sau transmis altor bacterii (de exemplu multirezistența extracromozomială la antibiotice).

— **Eubiotice:** chimioterapice sau antiseptice intestinale (de obicei oxichinoleine halogenate ca *Saprozan*, *Mexaform* ș.a.) nerezorabile care pot — în oarecare măsură — inhiba multiplicarea excesivă a anumitor specii bacteriene intestinale, contribuind la restabilirea echilibrului ecologic local (eubioză).

— **Factor de transmitere a rezistenței, factor R:** componentă plasmidică care comandă transferul altor componente plasmidice ce conferă mono- sau multirezistența extracromozomială la antibiotice.

— **Farmacocinezia:** proprietățile — caracteristice fiecărui medicament — de absorbție, difuziune, transport, cuplare cu proteinele serice, metabolizare, eliminare din organism. Aceste caractere sînt studiate și stabilite prin dozarea antibioticelor în ser, lichid articular, peritoneal, pericardic, pleural, țesuturi, spută, secreții sinuzale, fecale, urină, circulația fetală, lapte etc. Cunoașterea acestor proprietăți este foarte importantă în alegerea antibioticelor optime pentru o anumită infecție și un anumit bolnav și, ca atare, pentru conducerea corectă a terapiei.

Caracterele farmacocinetice se pot stabili prin dozări efectuate cu metode fizico-chimice care determină cinetica întregii cantități de antibiotice (par-

toa activă antibacterian și cea inactivată prin procese biologice ca acetilare, hidrolizare, cuplare cu acidul glicuronic sau proteinele serice, reducerea a grupelor nitro- etc.). Aceste caractere sînt importante pentru urmărirea fenomenelor toxice produse prin acumulare de produși inactivi antibacterian (de exemplu cloramfenicolul).

Caracterele farmacocinetice stabilite prin metode biologice (acțiunea antibacteriană) privesc doar partea activă antibacterian. Aceste caractere sînt foarte importante pentru realizarea unei terapii eficiente. Astfel, de exemplu, cloramfenicolul se concentrează mult în bilă și urină, dar în cea mai mare parte sub o formă inactivă antibacterian.

— **Farmacodinamie:** proprietăți de acțiune asupra organismului-gazdă. Cele mai multe dintre antibiotice și chimioterapice sînt inactive, sau doar foarte puțin active, din punct de vedere farmacodinamic (nu influențează funcțiile și celulele organismului) atunci cînd nu depășesc limita concentrațiilor terapeutice. Ele încep să aibă acțiuni farmacodinamice nedorite (efecte toxice) atunci cînd concentrațiile lor depășesc pe cele critice toxice (prin supradozare sau deficite funcționale renale, hepatice etc.), sau cînd sînt administrate pe unele căi particulare (penicilinele aplicate pe sistemul nervos central, aminoglicozidele aplicate pe peritoneu etc.).

— **Nivel de eficiență bactericidă (NEB):** expresia reciprocă (inversată) a diluției maxime de produs patologic (ser, urină, L.C.R. etc.), de la un bolnav aflat sub antibioticoterapie, care mai are acțiunea bactericidă asupra bacteriei care produce infecția respectivă. Acest nivel se determină de obicei *direct*, inoculînd diluții succesive de produs patologic cu bacte-

ria etiologică și făcînd ulterior subculturi. NEB mai poate fi calculat și *indirect* prin împărțirea concentrației serice de antibiotice, dozat pe o bacterie de referință care are CMB cunoscut și exprimat în μg (U.I.)/ml, la CMB a bacteriei etiologice, exprimat în aceleași unități de mărime.

— **Nivel de eficiență inhibitorie (NEI):** expresia reciprocă (inversată) a diluției maxime de produs patologic (ser, urină, L.C.R. etc.), de la un bolnav aflat sub antibioticoterapie, care mai are acțiune bacteriostatică asupra bacteriei care produce infecția respectivă. Acest nivel se determină de obicei *direct*, inoculînd diluții succesive de produs patologic cu bacteria etiologică. NEI mai poate fi calculat și *indirect*, prin împărțirea concentrației de antibiotic din produsul patologic, dozat pe o bacterie de referință care are CMI cunoscut și exprimat în μg (U.I.) /ml, la CMI a bacteriei etiologice, exprimată în aceleași unități de mărime.

— **Persisteri (bacterii persistente, reziduale):** bacterii care rămîn neinfluențate de acțiunea antibioticelor și chimioterapicelor în prezența unor concentrații active asupra majorității populației bacteriene, deși își păstrează sensibilitatea. *In vitro*, proporția persisterilor într-o populație microbiană este de cca 10^{-4} — 10^{-5} . *In vivo* proporția persisterilor este deseori mai mare din cauza unor condiții locale din focarul infecțios: zone cu concentrații insuficiente de antibiotice (nevascularizate, edematoase, necrotice, abcedate), condiții de pH, nemultiplicare a bacteriilor (pentru antibioticele active numai în faza de multiplicare) prin epuizare a substratului nutritiv sau prin asociere cu

Efectele adverse ale principalelor

Medicamentul	Tulburări digestive			Toxici		
	Stoma- tită, glosită, esofa- gită	Grețuri, vărsături	Diaree	Iritație locală (parenteral)	Renală	Hepatică
Peniciline	±	+(+++)	+	+(+++)	+(++)	—
Cefalosporine	±	±	—	+(+++)	+	±
Streptomicină	—	±	±(++)	±	±	—
Kanamycină	—	±	±(++)	±(++)	+(+++)	—
Gentamicină	±	—	—	±	+(++)	±
Poliptide	—	—	—	±	++(+++)	—
Macrolide	—	+	+	+(++)	—	—(+)
Lincosanide	—	—	+(+++)	±	—	—
Rifampicină	—	+(++)	+(++)	—	±(+++)	+(+++)
Tetraceline	+	+	++	+(+++)	±	++

Legendă. Incidență relativă: +++ frecventă (>5%);

Tabelul 17.IV.

antibiotice și chimioterapice

tate					Hipersensibilizare				Observații
Nervoasă	Pe hematopoieză			Crescută la nou-născut, imatur	Eruptii	Febra mediana-montoasă	Eozinofilie	Soc anafilactic	
	Leucopenie	Anemie	Purpură						
±	±	±	±	—	++	±	±	±	Socul este rar, dar foarte grav
—	±	—	—	—	+	±	±	±	
+(+++)	+	±	±	da	++	+	++(+++)	±	
++(+++)	±	±	±	da	±	+	+(++)	±	Lezarea perechii VIII este ireversibilă
+(++)	±	±	±	da	±	±	±	±	Lezarea perechii VIII este ireversibilă
++(+++)	±	—	—	—	±	±	±	—	
—	—	—	—	—	±	±	±	±	Estolatul de eritromicină poate produce icter colestatic
—	±	—	±	—	+(++)	—	—	—	Colita pseudomembranoasă este foarte gravă
—	±	±	±	da	±	±	±	±	Incidență crescută la administrare intermitentă
—	±	—	±	da	+	±	±	±	Colorarea dinților și tulburări osoase la copiii mai mici de 6 ani

++ relativ frecventă (1-5%); + rară (<1%); ± foarte rară; — absență

Medicamentul	Tulburări digestive			Toxic		
	Stoma- tită, glosită, oso- fagită	Groțuri, vărsături	Diaree	Iritație locală (parenteral)	Renală	Hepatică
Cloramfenicol	±	+	+(+++)	±	—	±
Metronidazol	±	+(++)	—(±)		—(±)	—
Sulfamide	—	+(+++)	±	+	+(+++)	±
Cotrimoxazol	—	+(+++)	+		++(+++)	+(++)
Acid nalidixic	—	++	++		—	—
Nitrofurantoin	—	+++	—		—	—
Izoniazidă	—	+++	+	—	+	+(+++)
Etambutol	—	++	—		±	±
Etionamidă	—	++(+++)	±	±	—	++(+++)
PAS	—	+++	++	±	±	+(++)
Pirazinamidă	—	+(++)	—		±	+(+++)
Cicloserină	—	++	+		—	—
Amfotericină B	—	+++	+++	+++	+++	±
5-fluorocitozină	—	±	±	±	—	±
Clotrimazol	—	++(+++)	+(+++)	—	—	—

Legendă. Incidență relativă: +++ frecvent (>5%);

(continuare) Tabelul 17.IV.

tate					Hipersensibilizare				Observații
Nervosă	Pe hematopoieză			Crescută la nou-născut, imatur	Eruptii	Febra medicamentoasă	Eosinofilia	Sooana-fla-tio	
	Leucopenie	Anemie	Pur-pu-ră						
±	±	±	±	da	±	—	±	±	Agranulocitoza este mortală
—(+)	±	—	—	?	±	—(±)	—	—	Ingestia de alcool accentuează tulburările digestive și neurologice
±	+	±	±	da	±	±	±	±	
±	+(+++)	±	±	da	±	±	+(+++)	±	
+	+	±	—	—	++	±	±	±	
+++	—	±	—	da	+	+	+	±	Pneumonii, în administrări prelungite
++(++++)	±	+(++)	±	da	±	±	++	±	
+(++)	±	±	±	da	±	±	±	±	
++(++++)	±	±	±	da	+(++)	±	±	±	
±	±	+(++)	±	da	±	±	±	±	
±	±	±	±	da	±	±	±	±	
+++	±	±	±	da	±	+(++)	±	±	
+++	±	+	—	da	—	+++	—	—	Lezarea renală este ireversibilă
—	++	—	—	da					
+(++)	—	—	—		+(++)	—	—	—	

++ relativ frecventă (1—5%); + rară (<1%); ± foarte rară; — absentă

antibiotice bacteriostatice etc. Persistenții pot fi lichidați doar prin mecanisme de apărare ale organismului-gazdă (în special fagocitoza), sau prin rezolvarea chirurgicală a focarului. Ei au rol important în întârzierea unor vindecări (endocardite infecțioase, tuberculoză, lepră, infecții stafilococice, bruceloză), în producerea unor recăderi (tifos exantematic, febră tifoidă), în stabilirea unor stări de purtători de germeni. Persistența nu trebuie confundată cu rezistența la antibiotice care apare în populațiile bacteriene prin mutații primare (spontane) sau secundare (dobândite sub contactul cu antibioticele) și care are de obicei o incidență mai mică decât aceea a persistențelor, fiind de ordinul 10^{-6} — 10^{-13} .

— **Plasmidie:** ADN bacterian autonom (neatașat de cromozom) purtător al unor informații genetice suplimentare, neesențiale pentru bacterie (de exemplu caracterul de rezistență la antibiotice), care pot fi dobândite, pierdute sau transmise altor bacterii.

— **Relația concentrație-timp integrată sau suprafața de sub curbă:** relație dintre concentrațiile serice/tisulare și timp exprimată prin suprafața aflată sub curba care reprezintă aceste concentrații (fig. 17.3. și 17.4.). Acest parametru are un rol, în parte încă obscur, în obținerea unui efect antibacterian corect. Se pare, din ce în ce mai mult, că este mai important — pentru a obține efecte terapeutice bune — a realiza pe anumite perioade minime de timp și discontinuu concentrații maxime bactericide sau bacteriostatice netoxice, decât de a realiza suprafețe extinse situate sub curbă. Problema interpretării se complică prin faptul că deseori suprafața de sub curbă este strâns corelată cu concentrațiile maxime.

— **Rezistență la antibiotice și chimioterapice:** absența efectului antibacterian la concentrațiile nepericuloase de medicamente realizabile la bolnav. Ea este o noțiune *absolută* (rezistența naturală totală a unor specii bacteriene la anumite antibiotice) sau *relativă*, în funcție de mai mulți parametri (CMI, concentrațiile și pH-ul de la nivelul focarului infecțios etc.).

Rezistența naturală (de specie) sau toleranța la unele antibiotice, este o proprietate — fixă genetic — a tuturor membrilor unei populații microbiene dintr-o anumită specie. Așa de pildă, toate speciile de *Staphylococcus* sînt rezistente la metronidazol.

Rezistența dobîndită, caracterizează anumite variante microbiene ale unor specii din categoria celor care sînt de cele mai multe ori sensibile la anumite medicamente.

Dobîndirea rezistenței se poate face prin mai multe mecanisme care au incidență și valoare practică variată.

Rezistența cromozomială se produce prin *mutații*, fenomen genotipic (se transmite vertical bacteriilor descendente) care apar spontan (nu este necesar contactul cu antibiotice) sau indus (agenții mutageni), rar (cca 10^{-6} — 10^{-13} dintr-o populație bacteriană) și brusc. Ea este de obicei definitivă (rareori există mutații reverse) și se referă de obicei la un singur medicament. Această rezistență primară are rareori importanță practică (reprezintă cca. 10% din rezistențele apărute în clinică), ea putînd sta la baza unei rezistențe dobîndite doar printr-o selecție secundară a mutantelor rezistente în cursul unei antibioticoterapii conduse incorect.

În afara mutantelor rezistente, selecția mai poate interesa și unii membri ai populației bacteriene care au devenit mai rezistenți prin mecanisme

de adaptare, fenotipice (netransmisibile vertical), care țin de condițiile de mediu, apariția unor enzime adaptative și dezvoltarea unor noi căi metabolice. Rezistența fenotipică, ușor reversibilă, are o importanță practică și mai mică.

Rezistența plasmidică (episomală, extracromozomială, transmisibilă, „infecțioasă”) se produce prin transferul unui factor genetic de rezistență conținut de unele bacterii în plasmidii (episomii autonomi) care sînt materiale genetice extracromozomiale suplimentare, neesențiale, pentru bacterie și care pot fi transmise, prin contact fizic, unor bacterii de aceeași specie sau înrudite. Mecanismul transmiterii acestei rezistențe poate fi *conjugarea* (prin pili sexuali), *transducția* (prin bacteriofagi), sau — rareori *transformarea* (transfer direct al unui fragment de ADN).

Rezistența plasmidică transmisă orizontal („infecțios”, interbacterian) poate fi transmisă și vertical (genotipic, bacteriilor descendente), este reversibilă (spontan sau indus de unele substanțe chimice), interesează deseori concomitent un grup de mai multe antibiotice (multirezistență) și este posibilă pentru cele mai multe antibiotice (fac excepție rifampicina, acidul nalidixic și fusidic, polimixina B, bacitracina). Ea este frecvent întilnită în practică (80-90% din rezistențele dobîndite) în situațiile în care se produc colonizări cu bacterii cu rezistență plasmidică (în lipsa antibioticoterapiei), cum se întîmplă cu unii bolnavi recent internați în spital în condiții deficitare igienice, sau de imunodeprimare.

Rapiditatea instalării rezistenței dobîndite se face după mai multe tipuri, în funcție de antibiotic (tabelul 17.1. fig. 17.6.). Rezistența de tip *penicilinic* se dezvoltă lent, progresiv,

în mai mult trepte — după foarte numeroase generații bacteriene — și se produce de obicei prin selecția mutantelor rezistente în funcție de concentrațiile subactive de antibiotic realizate. Rezistența de tip *streptomycinic* se instalează rapid, într-o singură treaptă, după doar cîteva generații bacteriene. Ea se produce prin mutații sau prin transmitere plasmidică și nu este dependentă de concentrațiile de antibiotic realizate. Rezistența de tip *intermediar* (eritromicinic) are caractere situate între acelea ale primelor două tipuri de rezistență descrise.

Gradul rezistenței, din punct de vedere clinic, este variabil în funcție de concentrația minimă inhibitorie și de concentrațiile de antibiotic realizabile la locul conflictului dintre bacterie și organismul-gazdă.

Mecanismul rezistenței veritabile (dependente de bacterie) este variat: formarea de enzime inactivante (de exemplu β -lactamaze, ca penicilinazele și cefalosporinazele, amidaze etc.), scăderea permeabilității la antibiotice, stabilirea unor noi căi metabolice, scăderea metabolismului (bacterii „dorminde”), producerea crescută de antagoniști (în cazul medicamentelor cu mecanism de acțiune competitiv), pierderea peretelui celular (protoplastii, sferoplastii, formele L sînt rezistente la antibioticele active pe sinteza peretelui celular) ș.a.

Falsa rezistență, care explică unele eșecuri terapeutice, nu depinde de bacterie ci de alte condiții. Așa sînt: nerealizarea unei concentrații active de antibiotic în focarul infecțios datorită unei posologii inadecvate, nepătrunderii antibioticului în focarul izolat de circulația (necroză, abcedare, închistare), inactivării rapide a antibioticului de către organismul gazdă

(de exemplu, izoniazida) sau de către unele bacterii saprofite aflate în preajma focarului infecțios (rezistența „de împrumut” a streptococilor β -hemolitici grupa A la penicilina inactivată de

de antibiotice sau între antibiotice cu același mecanism de acțiune și ea poate fi *unilaterală* (o bacterie rezistentă la antibioticul A este rezistentă la antibioticul B, dar nu invers), sau *bilate-*

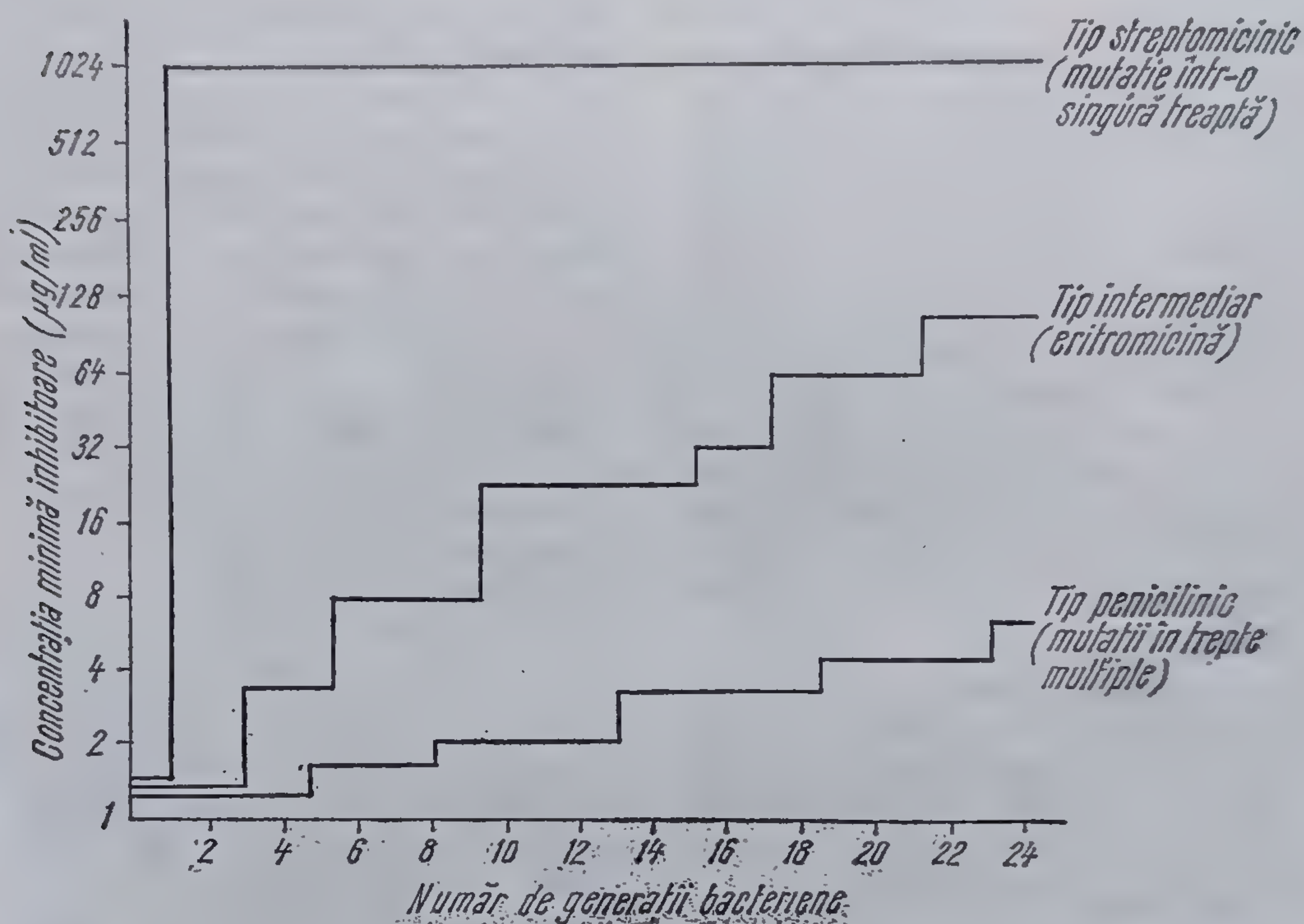


Fig. 17.6. — Rezistența la antibiotice dobândită. Tipuri schematice de rapiditate a instalării.

penicilinaza unor stafilococi aflați în vecinătate). Alte eșecuri atribuite eronat rezistenței sînt datorite suprainfectării cu alte bacterii rezistente, sau tulburărilor funcționale sau lezionale grave care persistă sau progresează — uneori — chiar după lichidarea bacteriei etiologice.

O bacterie poate fi *mono-* sau *multi-rezistentă*.

Rezistența încrucișată (paralelă) se manifestă în cadrul aceleiași familii

rală (rezistență la antibioticele A și B în ambele sensuri).

— *Rezistența eterogenă* (eterorezistența): rezistența unor stafilococi la meticilină (poate și la alte β -lactamine), existentă doar la o parte din populația bacteriană. Ea poate trece neobservată la antibiogramele difuzimetrice obișnuite și poate fi la originea unor eșecuri terapeutice. Depistarea ei se poate face prin anumite măsuri tehnice: inocul bogat, medii hipertone

(cu clorură de sodiu 5%), incubare la 30 — 35°C.

— Spectru de acțiune al antibioticeelor și chimioterapiceelor: speciile de bacterii sensibile în general la un

coci și meningococi la penicilina G). Cunoașterea spectrului general de acțiune constituie unul dintre criteriile principale de alegere a unui antibiotic în infecțiile în care agentul etio-

Antibioticul-chimioterapic	Coci gram pozitivi					Coci gram negativi		Bacili gram negativi							Observații, indicații
	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Shigella flexneri</i>	<i>Salmonella typhi</i>	<i>Shigella dysenteriae</i>	<i>Shigella flexneri</i>	<i>Shigella sonnei</i>	<i>Shigella flexneri</i>	<i>Shigella flexneri</i>	<i>Shigella flexneri</i>	
Acid salicilic	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Nu mai în infecții urinare
Amoxicilină	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Infecții cu bacterii necoroziante
Carbenicilină	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	De rezervă
Cefazolin (cefazolin, cefazolin, etc.)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	De rezervă
Cefotaximă, cefotaximă	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	De rezervă
Cloramfenicol	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	De rezervă
Clotrimazol, polimixin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	De rezervă
Colistin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	De rezervă
Critonid	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	De rezervă
Emulsion tetraciclină	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	De rezervă
Kanamisină	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	De rezervă
Mitralantoină	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	De rezervă
Penicilină G	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	De rezervă
Rifampicină	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	De rezervă
Sulfamidă, sulfamidă, sulfamidă	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	De rezervă
Streptomisină	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	De rezervă
Sulfamidă	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	De rezervă
Tetracilină	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	De rezervă

Indicații: principale secundare rare nu are
Tulpini sensibile (eco): 100% 75% 50% 25%

Fig. 17.7. — Spectrul de acțiune a antibioticelor și chimioterapiceelor asupra principalelor bacterii aerobe.

Acțiune bactericidă: — nulă; ± slabă; + intensă.

Mărimea dreptunghiurilor indică foarte aproximativ procentul tulpinilor sensibile la concentrațiile de antibiotic realizabile în vivo. Cu cât dreptunghiul este mai mic, cu atât antibiograma este mai necesară.

% *Proteus indol-negativ* (*mirabilis*) este deseori apreciabil mai sensibil la diversele antibiotice decât cel *indol-positiv* (*vulgaris*, *morganii*, *religiosus*).

anumit antibiotic sau chimioterapic (fig. 17.7., 17.8., 17.9.). În cadrul celor mai multe specii există de obicei variații mari — în timp și spațiu — ale sensibilității care nu pot fi determinate decât prin antibiogramă. Doar puține bacterii sînt constant sensibile la anumite antibiotice (de exemplu streptococi β-hemolitici grupa A, pneumo-

logie nu este disponibil pentru antibiogramă.

— *Staphylococcus* sp., rezistență la β-lactamine: are particularități cu importanță practică clinică.

Rezistența cromozomială este intrinsecă (independentă de producerea de β-lactamaze și ea atare exprimată și față de β-lactaminele rezistente

Antibioticul - chimioterapicul	Bacterioid	Bacterii anaerobe								Observatii Indicații
		Grampozitive				Gramnegative				
		<i>Peptococcus</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Streptococcus</i>	<i>Clostridium</i> <i>perfringens</i>	<i>Clostridium</i> <i>alte sp.</i>	<i>Eubacterium</i> <i>Actinomyces</i>	<i>Bacteroides</i> <i>fragilis</i>	<i>Bacteroides</i> <i>melaninogenicus</i>	<i>Fusobacterium</i> <i>varium</i>	<i>Fusobacterium</i> <i>alte sp.</i>	
Cefalosporine (cefalotindă, cefazolină)	+									În general neindicate Insuficient experimentate În general neindicate Insuficient experimentată
Clindamicină, flucloxacilină	+									
Cloramfenicol	-									
Colistină, polimixină	+									
Cotrimoxazol	+									
Eritromicină	+									
Gentamicină, kanamicină, streptomycină	+									
Metronidazol	+									
Penicilină G, ampicilină	+									
Rifampicină	+									
Tetraciclină	-									

INDICAȚII principale secundare rare nu are

TULPINI SENSIBILE: (cca) 100% 75% 50% 25%

Fig. 17.8. — Spectrul de acțiune a antibioticelor și chimioterapicelor asupra principalelor bacterii anaerobe.

Mărimea dreptunghiurilor indică foarte aproximativ procentajul tulpinilor sensibile la concentrațiile de antibiotic realizabile in vivo.

la β -lactamaze), se manifestă de obicei încrucișat între toate β -lactaminele, este însoțită deseori de rezistență și la alte antibiotice și este dobândită *in vivo* lent, prin selecția mutantelor rezistente. Mutantele rezistente la moxicilină și izoxazolilpeniciline sînt de 3 tipuri. Mutantele rezistente de nivel jos (CMI relativ joase) — care produc

de obicei și penicilinază și pot fi sensibile la cefalosporine — și mutantele rezistente de nivel înalt (CMI este înalt) pot fi depistate prin metodele obișnuite și sînt rar întîlnite. Mai frecvent sînt întîlnite mutantele eterorezistente (rezistența interesează doar o parte din populația bacteriană) care

Antibioticul - chimioterapic	B a c t e r i i l e					Observații
	<i>Spirochaetaceae</i>	<i>Spirillum</i>	<i>Mycoplasma</i>	<i>Chlamydia</i>	<i>Rickettsiaceae</i>	
Cloramfenicol						Rareori indicate
Clindamicină - lincomicină						
Eritromicină						
Penicilină G						Unele borrelii sînt rezistente Indicate în trahom, conjunctivită cu incluziuni și limfogranulom venereal
Sulfamide						
Tetraciclina						Active pe borreliile rezistente la penicilină G

INDICAȚII: principale secundare rare nu are

Fig. 17.9. — Spectrul de acțiune a antibioticelor și chimioterapicelor asupra unor bacterii particulare.

Mărimea dreptunghiurilor indică foarte aproximativ incidența tulpinilor sensibile.

pot fi evidențiate doar prin metode speciale.

Rezistența plasmidică constă în producerea de penicilinază (se manifestă deci doar față de penicilinele inactivate de penicilinază), este variabilă ca intensitate și foarte frecvent întâlnită.

În general, tulpinile de *Staphylococcus* sînt împărțite bimodal (disociat) din punctul de vedere al sensibilității la β -lactamine: un procentaj redus (10-30%) este sensibil la concentrații mici de penicilină G (CMI 0,02—0,2 U.I./ml) care este pentru ele antibioticul de elecție, iar restul sînt foarte rezistente (intrinsec sau prin producere de penicilinază) la penicilina G, fiind însă sensibile la izoxazolilpeniciline și meticilină care sînt în acest caz antibioticele de elecție. Un procentaj foarte mic (sub 10%), dar se pare în creștere, este rezistent și la aceste antibiotice, terapia tre-

buind a fi făcută cu lincosanide, gentamicină, macrolide, peptolide, vancomicină, acid fusidic, cotrimoxazol.

— Stare de echilibru (*steady state*): profilul relativ echilibrat, staționar, orizontal al curbei care exprimă raportul dinamic concentrație (serică, tisulară)/timp care se realizează în terapia continuă între două doze succesive în cazul în care resorbția și eliminarea antibioticului sînt aproximativ egale.

Aplicînd de la început doze de întreținere, egale între ele și la intervale de timp egale (notate τ), într-o posologie corectă, starea de echilibru este realizată lent, după cîteva administrări (în general 4-6), după un efect inițial — limitat — de acumulare (fig. 17.2., 17.3.)

Aplicînd o doză inițială de încărcare, mai mare de 1,5—4 ori decît

dozele de întreținere, se poate realiza repede — de la început — starea de echilibru, metodă recomandabilă în infecțiile grave.

Doza de încărcare poate fi calculată aproximativ după ecuația

$$D = d \frac{\text{concentrația serică maximă în starea de echilibru}}{\text{concentrația serică maximă după prima doză de întreținere}}$$

în care D = doza de încărcare
și d = doza de întreținere.

Obiectivul clasic al terapiei antibacteriene este de a realiza o stare de echilibru în care nadirul ei (concentrațiile minime), să fie mai mari de câteva ori decît CMI, preferabil CMB (NEI, respectiv NEB, de 8—64), iar concentrațiile maxime să fie inferioare concentrațiilor toxice.

Concepția stării de echilibru este actualmente înlocuită progresiv de realizarea intermitentă a concentrațiilor de antibiotic active amintite, la intervale mici (terapia relativ continuă), sau doar de două ori în 24 ore (terapia discontinuă), metode care prezintă reale avantaje în multe infecții, inclusiv cele severe.

— **Terapie, cauze de insucces:** cele mai frecvente și mai importante sînt *extrinsece*, depinzînd de medic (erori de diagnostic etiologic, indicații, aplicare, control al eficienței și nocivității terapiei specifice și nespecifice etc.). Acestea sînt în cea mai mare parte evitabile.

O parte mai redusă sînt *intrinsece*, depinzînd de bacterie (virulență, rezistență etc.) și de bolnav (teren, localizări grave ale infecției, complicații nespecifice etc.). Acestea pot fi mai greu și doar parțial evitate. Tabelul 17.V. redă principalele cauze de insucces al terapiei antiinfecțioase.

— **Terapie combinată (asociată):** administrarea concomitentă a două sau

mai multe medicamente antibacteriene. Metoda trebuie aplicată cu mult discernămint, numai cu indicații ferme, preferînd ori de cîte ori este posibil *monoterapia*. Abuzurile pot duce la creșterea incidenței și gravității

efectelor adverse (mai ales cele toxice și suprainfectările), la scăderea eficienței și la creșterea costului terapiei. Efectul asociațiilor asupra bacteriilor este de obicei *indiferent* (nu există o interacțiune), uneori *antagonist* (efectul asocierii este inferior fiecărei monoterapii), rareori *aditiv* (efectul se sumează), excepțional *sinergic* (efectul este superior sumei monoterapiilor).

Indicațiile corecte ale terapiei asociate presupun o bună cunoaștere a antibioticelor, a bacteriilor (sensibilitatea lor *in vitro* și *in vivo*) și a bolnavului. Principalele indicații sînt redate în tabelul 17.VI.

Principiile generale ale terapiei asociate, care pot fi doar în cazuri speciale încălcate, urmăresc scăderea efectelor nedorite.

— Se pot asocia antibiotice bactericide cu mod de acțiune diferit.

— Nu se asociază antibiotice bactericide cu altele bacteriostatice.

— Asocierea bacteriostaticelor între ele este de obicei indiferentă, cel mult aditivă, rareori antagonistă.

— Nu se asociază antibiotice din aceeași familie, cu rezistență încrucișată (diverse tetraciline, macrolide, aminoglicozide, sulfamide etc. între ele). Excepție face asocierea penicilinei V la alte peniciline pentru creșterea și prelungirea concentrațiilor acestora din urmă prin competiție de excreție tubulară.

Tabelul 17.V.

Principalele cauze de insucces ale antibiotico terapiei și chemioterapie antibacteriene

Agent etiologic		Bolnav		Terapie		Patogenia, a complicațiilor
Bacterie	Medii, diagnostic	Teren	Localizarea infecției	Complicații nespecifice	Etiologie (antibiotice, chemioterapie)	
Virulență ++ Rezistență + Persistență + Infecții mixte + Suprainfecții +	Recoltare defec-tuoasă ++ Transport defec-tuos ++ Omiterea frotiu-riilor ++ Medii necores-punzătoare ++ Diagnostic ero-nat: incomplet (omi-terea anaerobi-lor etc.) ++ exagerat (opor-tuniști nesem-nificativi) ++	Disfuncții, le-zii preexisten-te ++ Imunodepri-mare: boli de fond ++ iatrogenă + vârste extre-me ++ subnutriție + genetică ±	Profundă (părți moi, oase, vis-cere etc.) + Meninge, creier + Endocard, pe-ricard + Vase (pelviene etc.) ++	Anemie, hemo-liză + Hipoproteine-mie + Insuficiență re-nală ++ Insuficiență he-patică + Insuficiență cir-culatorie ++ Insuficiență res-piratorie + Determinări neu-rologice + Tromboflebite, embolii ++ Coagulare infra-vasculară ++ Autohemolizare +	Indicații greșite ++ Supraestimare a valorii ++ Antibiotice nepotri-vite ++ Antibiotice perimate ± Aplicare greșită: tardivă + supradozare + subdozare ++ intervale + durată + Omiterea terapiei la-cale ++ Asocieri greșite ++ Interferențe medica-mentease: cu alte antibiotice + cu alte medicamente ++ Inactivare enzimică ++ Omitere de către bol-nav + Efecte adverse + Neamplasare de la-terale + Neplăcere a amestec-urilor (diferențe, buco-rale, etc.) ± Arbitrarizarea terapiei ++	Omiterea drenă-rii colecțiilor ++ Terapii de echili-brare nespeci-fică insuficientă ++ Aport alimentar insuficient +

Legenda: bolnavi infectați:
++ foarte mult
+ mult
++ puțin
++ foarte puțin

Tabelul 17.VI.

Principalele indicații ale asocierilor de antibiotice

Indicații		Asocieri folosite	Observații
Infecții (obiective)	Bolala, etiologia		
Terapia celor severe cu etiologie necunoscută sau mixtă (Lărgirea spectrului de acțiune)	Septicemii Endocardite Pneumonii Peritonite Meningite	De obicei β -lactamine + + aminoglicozide	În suspiciune de etiologie anaerobă se asociază și lincosanide sau metronidazol, clo-ramfenicol, eritromicină, tetraciclină
Terapia celor în care se poate dezvolta repede rezistența la monoterapie (Întârzierea dobândirii rezistenței)	Tuberculoza <i>Staphylococcus</i> sp.	Izoniazidă + etambutol + rifampicină sau altele Oxacilină + gentamicină	Utilizare curentă Utilizare în cazuri speciale
Terapia celor cu agenți puțin sensibili (Obținerea de efecte aditive sau sinergice)	<i>Staphylococcus</i> sp. <i>Pseudomonas</i> sp. <i>Proteus</i> indolpozitivi <i>Streptococcus faecalis</i> Micoze sistemice	Oxacilină + gentamicină Gentamicină + colistină + carbenicilină Gentamicină + carbenicilină Penicilină G/ampicilină + aminoglicozide Amfotericină B + 5-fluorocitozin	
Terapia celor cu localizări greu accesibile (Realizarea de concentrații active în focarul infecțios)	Meningite Pleurezii	Ampicilină + aminoglicozide Diverse antibiotice antibacteriene, antituberculoase	Se asociază terapia locală cu antibiotice nepenetrabile (aminoglicozide, polipeptide)
Terapia celor plurietologice de severitate medie — mare (Lărgirea spectrului de acțiune)	Infecții urinare Pneumonii Bronșită cronică Infecții genitale feminine	Cotrimoxazol Cotrimoxazol, peniciline + kanamicină/gentamicină Cotrimoxazol Penicilină + kanamicină Cotrimoxazol	
Profilaxia celor cu agenți imprevizibil la bolnavi cu risc mare (Lărgirea spectrului de acțiune)	Valvulopatii Intervenții pe colon Intervenții pe oase Intervenții cardiovasculare Imunodeprimări	Penicilină G + streptomycină Lincosanide + aminoglicozide Oxacilină + gentamicină Oxacilină + gentamicină Oxacilină + gentamicină + nistatină	Administrare scurtă, pe perioada riscului maxim

— Se pot asocia între ele β -lactamine cu spectru de acţiune diferit (penicilină G, oxacilină, ampicilină, cefalosporine).

— Se evită asocierea antibioticelor cu efecte toxice pe acelaşi organ (de exemplu aminoglicozide + polipeptide).

— Se evită asocierile de antibiotice cu eliminare biliară intensă (mai ales la icterici) din cauza riscului de acumulare competitivă (macrolide, rifamicină, lincosanide).

— Asocierile cele mai recomandabile sînt: β -lactamine + aminoglicozide, medicamente antituberculoase între ele, sulfametoxazol + trimetoprim (cotrimoxazol).

— Se evită în general asocierile β -lactaminelor cu macrolidele, lincosanidele, rifampicina, novobiocina, din cauza relativei frecvenţe a antagonismelor posibile.

— Dozele pentru fiecare antibiotic trebuie să fie în general cele normale pentru fiecare în parte. Doar în unele cazuri se pot folosi doze mai mici (de exemplu în tuberculoză).

— Nu se recomandă asocierile fixe din preparatele comerciale de combinaţii antibiotice.

— Administrarea pe toate căile se face separat, în nici un caz amestecînd medicamentele în aceeaşi seringă sau flacon de lichid vehiculant.

— Se controlează rezultatul asocierii *in vitro* (antibiograme speciale) şi *in vivo* (testarea acţiunii antibacteriene a serului).

Se controlează des eventualele efecte adverse.

— **Terapie continuă:** schemă terapeutică clasică cu administrări de antibiotice în perfuzie continuă sau prize apropiate la 3—6 ore prin care se urmăreşte menţinerea continuă, sau

col puţin la jumătatea intervalului dintre administrări (terapie relativ continuă), a unor concentraţii serice bacteriostatice sau bactericide de cîteva ori superioare CMI — respectiv CMB — a agentului infecţios (fig. 17.2., 17.3.). Antibioticoterapia continuă începe să fie înlocuită tot mai frecvent cu antibioticoterapia discontinuă care are numeroase avantaje.

— **Terapie discontinuă sau intermitentă:** schemă terapeutică recent dezvoltată, caracterizată prin administrări de antibiotice distanţate mult (cca 12 ore pentru bacteriile obişnuite şi 3—4 zile pentru *Mycobacterium tuberculosis*), astfel încît să se realizeze perioade intercalate de durată variabilă — în funcţie de viteza multiplicării bacteriene — în care să nu existe în organism concentraţii active (fig. 17.2., 17.3.). Metoda se bazează pe existenţa unei bacteriopauze — de durată variabilă — după întreruperea contactului cu antibioticele şi pe obiectivul de a surprinde noile generaţii bacteriene în plină multiplicare, fapt care le face exclusiv sau mai sensibile la numeroase antibiotice. Intervalele nu trebuie să depăşească mult perioada de refacere a bacteriilor influenţate de antibiotice, după care ele reîncep să se multiplice.

Metoda este aplicabilă atât pentru medicamentele bactericide cît şi pentru cele bacteriostatice. Ea are numeroase avantaje: rezultate superioare, doze totale mai mici, comoditate de administrare, scăderea efectelor adverse (locale, cumulative toxice), control clinic şi de laborator mai uşor. Ea este curent aplicată în tratamentul sifilisului, al tuberculozei, profilaxia infecţiilor urinare recidivante şi — recent — s-au demonstrat rezultate remarcabile în tratamentul pneumoniilor, infecţiilor stafilococice, endocardite-

lor bacteriene, septicemiilor, infecțiilor urinare. Administrarea discontinuă a rifampicinei în tuberculoză poate crește incidența efectelor adverse imunologice.

— **Terapia în cursul alăptării:** se ține seama de difuziunea medicamentelor în laptele matern, produsă de obicei în cantități foarte mici care în mod uzual nu au efecte adverse asupra sugarului alăptat. Din prudență se vor evita totuși medicamentele care realizează concentrații mai mari în lapte — apropiate de cele serice — și care ar putea fi totuși nocive pentru sugar: tetraciclina, aminoglicozidele, metronidazolul, cicloserina, pirimetamina.

— **Terapia la gravide:** poate avea efecte nocive variate asupra produsului de concepție în funcție de faza de dezvoltare a acestuia și de caracteristicile medicamentului (trecere transplacentară în circulația fetală și lichidul amniotic, toxicitate, teratogenitate etc.). Aceste caractere sînt importante în alegerea medicamentelor utilizabile în tratamentul și profilaxia infecțiilor intrauterine, precum și a altor infecții ale gravidei.

Unele medicamente pot avea o toxicitate crescută pentru gravide, mai ales în cursul ultimului trimestru.

Alegerea medicamentelor utilizabile în cursul gravidității se va orienta după tabelul 17.VII.

— **Timp de înjumătățire (T_{50}):** timpul în care concentrația maximă serică ajunge la jumătate (fig. 17.2., 17.3.). El depinde de caracterele farmacocinetice ale fiecărui medicament (absorbție, cuplare cu proteinele serice, difuziune, inactivare, metabolizare, eliminare) și de unele caractere fiziopatologice ale organismului gazdă (funcția renală, hepatică, enzime adaptative etc.) T_{50} este un parametru de mare im-

portanță practică în conducerea terapiei antibacteriene, permițînd alegerea unor intervale ale administrărilor care să asigure acțiunea dorită, fără a produce efecte adverse prin acumularea medicamentului.

17.2. BACTERII — INFECȚII BACTERIENE

— **Bacili coliformi:** grup mare, neomogen, de bacili gramnegativi, aerobi, asemănători cu *Escherichia coli*. Termen nerecunoscut unanim. În acest grup sînt incluse de obicei următoarele subgrupe de bacterii: 1. *E. coli*, 2. *Klebsiella-Aerobacter-Serratia-Hafnia*, 3. *Providencia*, 4. *Arizona-Edwardsiella-Citrobacter*. Ele sînt bacterii comensale sau/și oportuniste găsite în mod normal mai ales în tubul digestiv.

— **Bacili enterali:** bacili gramnegativi aerobi oportuniști care se găsesc în mod normal în anumite zone ale tubului digestiv al omului și animalelor.

— **Bacterii, clasificare:** există clasificări după criterii variate (caractere morfologice, tinctoriale, biologice, serologice, de patogenitate, de sensibilitate la antibiotice și chimioterapice ș.a.). Tabelul 17.VIII. cuprinde o clasificare simplificată a bacteriilor care pot produce infecții umane, precum și terminologia cea mai acceptată actualmente și care a fost folosită și în text.

— **Bacterii cu deficiențe de perete celular (forme L):** modificare reversibilă a unor bacterii grampozitive sau gramnegative, spontană sau indusă de antibioticele active pe pereții celulari, de lizozim etc., prin care peretele celular rigid dispare în mare parte (sferoplaști) sau complet (protoplaști). Formele L sînt pleomorfe,

Tabelul 17.VII.

Antibioticele și chimioterapicele în cursul sarcinii

Medicamentul	Perioada			Pericole pentru	
	Embriogeneză (trimestrul I)	Fetală (trimestrele II, III)	Perinatală	Produsul de concepție	Gravidă*
Peniciline	+	+	+	0	0
Cefalosporine	+	+	+	0	0
Aminoglicozide	±	—	—	Lezare a urechii interne	0
Polipeptide	±	—	—	idem	0
Macrolide	+	+	+	0	0
Rifampicină	—	+	+	Teratogeneză (?)	0
Tetraciclina	±	—	—	Leziuni osoase, ale dinților, icter nuclear	Steatoză hepatică severă la doze mari
Cloramfenicol	±	±	—	Agranulocitoză, sindrom cenușiu	0
Sulfamide	+	+	—	Anemie hemoli- tică, icter nuclear	0
Cotrimoxazol	—	—	—	Teratogeneză po- sibilă	0
Acid nalidixic	—	+	—	Anemie hemolitică, teratogeneză (?)	0
Nitrofurantoin	±	+	—	Hemoliză, dinți gal- beni, teratogeneză (?)	0
Izoniazidă	+	+	+	0	0
Etambutol	+	+	+	0	0
Etionamidă	±	+	+	Teratogeneză (?)	0
PAS	+	+	+	0	0
Primetamin	±	+	+	Teratogeneză (?)	0
Chinină	±	+	+	Teratogeneză la supradozare	0

Legendă

+ nepericuloase, permise
± potențial periculoase, permise cu precauții la nevoie
— contraindicate

* Pericole speciale, în afara celor obișnuite pentru orice bolnav.

sensibile la liză osmotică, își păstrează materialul genetic și toxinele bacteriilor-părinți din care provin, pot fi cultivate în condiții speciale (medii hipertone, îmbogățite etc.) și pot să-și recapete peretele celular pierdut (deosebite de micoplasme). Ele sînt rezistente la antibioticele active pe sinteza peretelui celular, dar sensibile

la unele dintre celelalte antibiotice. Semnificația clinică a formelor L este dificil de stabilit, deoarece ele se găsesc frecvent în flora normală a organismului. Patogenitatea lor este redusă, dar ele pot avea rol în unele endocardito și septicemii cu hemoculturi negative („abacteriene”) și în persistența în organism a unor bacterii, cu pro-

Tabelul 17.VIII.

Clasificare simplificată a principalelor bacterii care pot produce infecții umane
(După „Bergey's manual of determinative bacteriology“, 1974)*

Partea 5. Spirochete

Ordinul I. Spirochaetales

Familia I. Spirochaetaceae

- Genul I. *Spirochaeta*
- Genul III. *Treponema*
- Genul IV. *Borrelia*
- Genul V. *Leptospira*

Partea 6. Bacterii spiralate și încurbate

Familia I. Spirillaceae

- Genul I. *Spirillum*

Partea 7. Bacili gramnegativi, aerobi

Familia I. Pseudomonadaceae

- Genul I. *Pseudomonas*

Genuri imprecis afiliate

- Genul *Alcaligenes*
- Genul *Brucella*
- Genul *Bordetella*
- Genul *Francisella*

Partea 8. Bacili gramnegativi, aerobi, facultativ anaerobi

Familia I. Enterobacteriaceae

- Genul I. *Escherichia*
- Genul II. *Edwardsiella*
- Genul III. *Citrobacter*
- Genul IV. *Salmonella*
- Genul V. *Shigella*
- Genul VI. *Klebsiella*
- Genul VII. *Enterobacter*
- Genul VIII. *Hafnia*
- Genul IX. *Serratia*
- Genul X. *Proteus*
- Genul XI. *Yersinia*

Familia II. Vibrionaceae

- Genul I. *Vibrio*
- Genul II. *Aeromonas*

Genuri imprecis afiliate

- Genul *Haemophilus*
- Genul *Pasteurella*
- Genul *Actinobacillus*
- Genul *Streptobacillus*
- Genul *Calymmatobacterium*

Partea 9. Bacili gramnegativi, anaerobi

Familia: Bacteroidaceae

- Genul I. *Bacteroides*

Genul II. *Fusobacterium*

Genul III. *Leptotrichia*

Partea 10. Coci și cocobacili gramnegativi, aerobi

Familia I. Neisseriaceae

- Genul I. *Neisseria*
- Genul III. *Moraxella*
- Genul IV. *Acinetobacter*

Partea 11. Coci gramnegativi, anaerobi

Familia I. Veillonellaceae

- Genul I. *Veillonella*

Partea 14. Coci grampozitivi

a. Aerobi și/sau facultativ anaerobi

Familia I. Micrococcaceae

- Genul II. *Staphylococcus*

Familia II. Streptococcaceae

- Genul I. *Streptococcus*

b. Anaerobi

Familia III. Peptococcaceae

- Genul I. *Peptococcus*
- Genul II. *Peptostreptococcus*
- Genul IV. *Sarcina*

Partea 15. Bacili formatori de endospori

Familia I. Bacillaceae

- Genul I. *Bacillus*
- Genul III. *Clostridium*

Partea 16. Bacterii baciliforme grampozitive, asporogene

Genuri de afiliere incertă

- Genul *Listeria*
- Genul *Erysipelothrix*

Partea 17. Actinomicete și bacterii înrudite

Grupul coryneform

- Genul I. *Corynebacterium*

Familia I. Propionibacteriaceae

- Genul I. *Propionibacterium*
- Genul II. *Eubacterium*

Ordinul I. Actinomycetales

Familia I. Actinomycetaceae

- Genul I. *Actinomyces*
- Genul II. *Bifidobacterium*

Familia II. Mycobacteriaceae

- Genul I. *Mycobacterium*

* Clasificarea originală, încă nedefinitivă, cuprinde 19 părți, din care au fost redate aici numai acelea care includ bacterii care sînt sau pot deveni patogene pentru om.

(continuare) Tabelul 17.VIII.

Familia VI. *Nocardiaceae*
Genul I. *Nocardia*

Partea 18. *Rickettsiile*

Ordinul I. *Rickettsiales*

Familia I. *Rickettsiaceae*

Tribul I. *Rickettsieae*

Genul I. *Rickettsia*

Genul III. *Coxiella*

Tribul II. *Ehrlichieae*

Genul VI. *Neorickettsia*

Familia II. *Bartonellaceae*

Genul I. *Bartonella*

Ordinul II. *Chlamydiales*

Familia I. *Chlamydiaceae*

Genul I. *Chlamydia*

Partea 19. *Micoplasmele*

Clasa I. *Mollicutes*

Ordinul I. *Mycoplasmatales*

Familia I. *Mycoplasmataceae*

Genul I. *Mycoplasma*

ducere de recidive (infecții urinare, endocardite, osteomielite).

— **Bacteriocine:** substanțe bactericide eliminate de unele bacterii și active pe altele înrudite. Așa sînt colicinele produse de *E. coli*, piocinele produse de *Pseudomonas aeruginosa* ș.a.

— **Bacterium anitratum:** veche denumire pentru *Acinetobacter*.

— **Bedsonia:** veche denumire a chlamidiilor.

— **Chlamydia:** gen de bacterii gram-negative, cu parazitism strict intracelular, care a purtat anterior denumiri variate: *Bedsonia*, *Miyagawanella*, agenți PLT (psitacoză-limfogranulomatoză-trahom), TRIC (trahom-conjunctivită cu incluzii), LGV (limfogranulom venerian), „virusuri mari”, „virusuri bazofile”. El cuprinde principalele specii: *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia oculogenitale*, *Chlamydia lymphogranulomatis*, agenții etiologici respectivi ai psitacozei — ornitozei, trahomului, conjunctivitei și uretritei cu incluziuni, limfogranulomului venerian Nicolas-Favro.

— **Clostridium welchii:** veche denumire pentru *Clostridium perfringens*.

— **Diplococcus pneumoniae:** veche denumire pentru *Streptococcus pneumoniae* (pneumococ).

— **Endotoxine:** toxine eliberate doar după distrugerea peretelui bacterian. Ele sînt lipopolizaharide complexe, relativ termostabile, puțin toxice pe țesuturi și organe, dar putînd produce — în cantități foarte mici — șoc endotoxinic. Nu pot fi detoxificate, nu sînt antigenice.

— **Enterobacteriaceae:** familie de bacili gramnegativi aerobi și facultativ anaerobi, nesporulați care au habitatul obișnuit în intestinul omului și al animalelor (vezi tabelul 17.VIII.).

— **Enterococ:** veche denumire pentru *Streptococcus faecalis*.

— **Exotoxine:** toxine eliberate în cursul vieții bacteriilor. Ele sînt proteine termolabile, foarte toxice pe anumite țesuturi (de exemplu, enterotoxine, neurotoxine, toxine eritrogene, edematogene ș.a.), puternic antigenice, detoxifiabile prin anumite metode și putînd fi folosite sub această formă pentru imunizări active.

— **Forme L:** bacterii cu deficiențe reversibile ale peretelui celular.

— **Francisella tularensis:** bacil mic, zoonotic, gramnegativ, aerob, care crește pe medii speciale, clasificat încă nedefinitiv (unii îl denumesc *Pasteurella tularensis*, iar alții *Brucella tularensis*). El este agentul etiologic al tularemiei.

— Friedländer, bacilul: veche denumire pentru *Klebsiella pneumoniae*.

— Herellea: veche denumire pentru *Acinetobacter*.

— Malassez-Vignal, bacilul: veche denumire pentru *Yersinia pseudotuberculosis*.

— Mima: veche denumire pentru *Acinetobacter*.

— Miyagawanella: veche denumire pentru *Chlamydia*.

— *Mycoplasma*: gen heterogen de bacterii lipsite ireversibil de perete celular rigid, pleomorfe, cultivabile pe medii artificiale, rezistente la antibioticele care inhibă sinteza peretelui celular (β -lactamine), dar sensibile la unele din celelalte antibiotice (macrolide, tetraciclina), inhibitate în creștere de anticorpi specifici. Din cele 5 grupe serologice izolate de la om, *M. pneumoniae* este cert patogenă (produce infecții respiratorii), *M. hominis* și tulpinile T sînt potențial patogene (uretrite nespecifice și infecții genitale superioare feminine), iar *M. hominis*, *M. salivarium*, *M. pharyngis* (orale), *M. fermentans* și *Acholeplasma laidlawii* sînt saprofite orale, faringiene, genitale. Există numeroase alte specii patogene numai pentru animale.

— *Pasteurella*: gen de bacterii zoonotice din familia *Enterobacteriaceae*, clasificate încă incert. Sînt aerobe și facultativ anaerobe și cresc pe medii uzuale, preferabil îmbogățite, la temperatură de la 0 la 43°C. Singura specie care determină infecții umane este *P. multocida*, ea putînd produce infecții locale după zgîrieturi sau mușcături de animale, septicemii și infecții pulmonare cronice, boli care sînt de obicei influențate favorabil de penicilina G.

— PPLO (*pleuropneumonia like organisms*): veche denumire a genului *Mycoplasma*.

— *Rickettsii*: bacterii cu parazitism strict intracelular (excepție face *R. quintana*), pleomorfe, care se multiplică în unele artropode prin înțepătura cărora se transmit. Ele au ca rezervor natural diverse mamifere (tifosul epidemic și febra de tranșee au ca rezervor exclusiv omul) și sînt sensibile numai la cloramfenicol și tetraciclina. Ele pot persista uneori îndelungat în țesuturile convalescenților.

Rickettsiile produc îmbolnăviri umane, uneori epidemice, caracterizate prin febră, stare tifică și erupție peteșială (excepție face febra Q). *Rickettsiozele* umane pot fi împărțite în mai multe grupuri, pe baze clinice, epidemiologice și imunologice.

Tifosuri: tifosul exantematic epidemic, istoric sau de păduche și forma sa de reîmbolnăvire Brill-Zinsser (*R. prowazeki*), tifosul murin, endemic sau de purece (*R. typhi* denumită și *mooseri*.)

Febrele pătate: febra butonoasă (*R. conori*), rickettsioza variceliformă (*R. akari*), febra pătată a Munților Stîncoși (*R. rickettsi*), tifosul de căpușe de Siberia (*R. sibirica*) și cel de Queensland (*R. australia*).

Febra Q (*Coxiella burneti*).

Febra de tranșee, de 5 zile sau de Wolhinia (*R. quintana*).

Scrub typhus (*R. tsutsugamushi* denumită și *orientalis* sau *nipponica*).

Diagnosticul etiologic curent se pune serologic, prin reacții efectuate cu antigenele rickettsiene specifice respective sau prin reacții efectuate cu antigene paraspecifice din diferite tulpini de *Proteus vulgaris* (reacția Weil-Felix). Este posibilă și izolarea rickettsiilor (inoculări pe cobai, ou embrionat) și evidențierea lor microscopică (colorație Giemsa sau imunofluorescență).

— *Ristella*: veche denumire a genului *Bacteroides*.

— *Sphaerophorus necrophorus*: termen vechi pentru *Fusobacterium necrophorum* (numit anterior și *Bacillus funduliformis*, *Bacteroides funduliformis*, *Fusiformis necrophorus* etc.).

— *Spirillum*: gen de bacterii spirilate gramnegative care au ca principal reprezentant *Spirillum minor* (denumiri anterioare: *Spirillum minus*, *Spirochaeta morsus muris*), agentul etiologic al infecției sodoku, una din formele febrei mușcăturii de șobolan.

— *Spirochaetaceae*: familie de bacterii cu formă spiralată care produc diverse infecții ale omului (unele și ale altor mamifere) ca sifilisul, leptospirozele, febrele recurente de păduche și de căpușe, infecțiile Vincent, febra mușcăturii de șobolan și unele infecții tropicale ca *framboesia* (pian, *yaws*) și pinta.

— *Streptobacillus*: gen de bacili gramnegativi facultativi anaerobi, cu principal reprezentant *Streptobacillus moniliformis* care poate produce omului una din formele febrei mușcăturii de șobolan (febra de Haverhill).

— *Yersinia*: gen de bacterii zoonotice din familia *Enterobacteriaceae*, aere și facultativ anaerobe, care cresc pe medii uzuale și pot produce infecții umane. *Y. pestis* este agentul etiologic al pestei, *Y. pseudotuberculosis* și *Y. enterocolitica* pot produce enterocolite, adenite mezenterice acute care pot simula apendicita, boli febrile cu aspect tific, septicemii și eritem nodos.

17.3. DIVERSE (PATOGENIE, IMUNOLOGIE, PROFILAXIE A BOLILOR INFECȚIOASE)

— **Anatoxină**: exotoxină detoxifiată (prin formol, învechire etc.) folosită pentru imunizări active (tetanos, difterie).

— **Anticorpi blocatori** (inhibitori, incompleți): anticorpi — considerați a fi „univalenți“ — care nu pot fi evidențiați prin testele serologice uzuale și care pot bloca (masca) acțiunea altor anticorpi obișnuiți. Ei pot fi evidențiați prin tehnici speciale: testul anti-globulinic, folosire de diluenți hipertoni și a. Bruceloza este una dintre infecțiile în care pot apărea anticorpi blocatori. Ei pot produce reacții de aglutinare fals negative sau care prezintă fenomenul de prozonă (profază), caracterizat prin reacții negative în primele tuburi cu concentrații mari de ser și reacții pozitive la diluții mari (anticorpii blocatori se „epuizează“ la diluții mari, dacă titrul lor este mai mic decât acela al anticorpilor compleți).

— **Anticorpi heterofili**: anticorpi specifici față de proteinele altor specii. Testul anticorpilor heterofili, folosit în diagnosticul mononucleozei infecțioase, evidențiază anticorpi antihemati de oaie (el se mai numește testul Paul-Bunell-Deicher-Hăngănuțiu).

— **Antiseptice**: substanțe chimice careucid diverse microorganisme prin alterarea substanței vii și nu interferând metabolic. Ele nu produc de obicei rezistență și sînt puțin rezorbabile, putînd fi aplicate pe tegumente, plăgi, mucoase. Dintre antiseptice fac parte unii agenți oxidanți (apa oxigenată), derivați halogenați (cloramina, clorhexidina, tinctura de iod, iodoform și a.), alcooli, fenoli (fenolul, hexaclorofenul și a.), derivați metalici (oxicianura de mercur, nitratul de argint și a.), substanțe tensioactive (cu cation activ — care sînt și detergente — cum sînt derivați cuaternari de amoniu — *Bromocet* și a. sau amfotere — derivații togo), coloranți (trifenilmetani: cristalul violet, albastrul de metilen și a.; acridine: acriflavina). Unele antiseptice clasice sînt actualmente

ieșite din uz, fiind foarte slab active (permanganatul de potasiu, coloranții ș.a.) sau/și nocivi (acidul boric ș.a.). Anumite antiseptice sînt folosite și ca dezinfectante. „Antisepticele” intestinale sau urinare sînt aproape întotdeauna chimioterapice, excepție făcînd metenamina care acționează prin degajare de formol.

— **Antisepsie:** distrugerea — prin antiseptice — a microorganismelor la locul multiplicării lor, unde pot sau sînt pe cale de a produce o infecție (tegumente, plăgi, mucoase).

— **Asepsie:** împiedicarea prin metode fizice sau chimice a ajungerii microorganismelor pe un organism-gazdă.

— **Carantină:** izolarea contactilor și suspectilor de anumite boli infecțioase cu potențial epidemiogen mare, pe perioada maximă a incubăției respective.

— **Colonizare:** apariția unor noi microorganisme sau înmulțirea semnificativă a oricărui microorganism în flora rezidentă. Ea este favorizată de obicei de tratamente cu antibiotice, imunodeprimare, internare în spital în condiții igienice defectuoase.

— **Conservare:** împiedicarea prin metode fizice sau chimice (conservante, prezervative) a alterării de către microorganisme saprofite a unor alimente, obiecte de îmbrăcăminte, medicamente sau chiar dezinfectante.

— **Contaminare:** prezența de microorganisme patogene sau potențial patogene pe tegumente sau mucoase — fără multiplicare și penetrație în țesuturi — sau pe obiecte, alimente, apă, aer, suprafețe ale încăperilor.

— **Declarare:** anunțarea legală obligatorie Centrelor sanitaro-antiepidemice (CSA) a infecțiilor din grupa A și B.

— **Dezinfectante:** substanțe chimice care alterează direct substanța vie a

microorganismelor (nu prin interferență metabolică) și care sînt toxice pentru organismul gazdă, fiind aplicabile doar pe obiecte și produse patologice. Principalele dezinfectante sînt: acizii anorganici și organici, hidroxizii, clorul gazos și derivații săi (clorura de var, hipocloriții ș.a.), varul nestîns, aldehidele (formolul, paraformaldehida, glutaraldehida), fenolii (cresolii, clorfenolul, hexaclorofenul), derivații de mercur (sublimatul, fenilboratul de mercur ș.a.). Acțiunea lor antibacteriană depinde de concentrație, timp de acțiune, pH, tipul derivatului (care poate fi activ numai pe anumite microorganisme) etc. Nu există un dezinfectant ideal activ pe toate microorganismele, în condiții variate. Dezinfectantele pot fi ele însele contaminate și inactivate de unele microorganisme natural rezistente. Utilizarea lor prelungită poate duce la un grad oarecare de rezistență.

Folosirea termenilor de „dezinfectante intestinale sau urinare” este improprie, aceste substanțe fiind — de cele mai multe ori — chimioterapice (oxichinoleinele halogenate, acidul nalidixic ș.a.). Ele pot fi denumite uneori cel mult antiseptice.

— **Dezinfecție:** tratarea cu mijloace fizice sau chimice (dezinfectante) a obiectelor, tegumentelor, mucoaselor, pentru a face neinfecțioase anumite microorganisme patogene sau potențial patogene, în scopul evitării răspîndirii infecției la alte persoane, sau în alte regiuni ale bolnavului însuși. *Dezinfecția continuă* se face în tot cursul bolii infecțioase, iar *dezinfecția terminală* se face la sfîrșitul acestei boli, cînd se consideră că infecțiozitatea a încetat.

— **Factor de transfer:** polipeptid sau polinucleotid dublu spiralat, neantigenic și netoxic, obținut prin dia-

liza celulelor limfoide periferice provenite de la donatori imuni. El poate transfera, unui primitor imunodeprimat, imunitatea mediată celular' (în mare măsură) și poate stimula imunitatea umorală (în mai mică măsură). Este folosit cu succes, încă experimental, în tratamentul unor infecții la persoane imunodeprimare: candidiaza granulomatoasă cronică, vaccina diseminată, infecțiile citomegalice prelungite, diareele infecțioase sau infecțiile respiratorii recidivante ș.a.

— **Fiabilitate a investigațiilor de laborator** (*reliability, Zuverlässigkeit*): gradul de încredere care le poate fi acordat și care trebuie cunoscut bine atât de medicul clinician cât și de cel de laborator pentru o corectă indicație și interpretare a lor. Ea depinde în primul rând de *reproductibilitatea* metodei respective (gradul de variație definit cel mai bine prin abaterea standard) și *specificitatea* ei, calități intrinsece care trebuie verificate în laborator, la intervale mici, prin controlul de calitate. Fiabilitatea mai depinde de unele calități extrinsece ale metodei respective și anume de *pragul de semnificație* la bolnav (niveluri semnificative, îndoielnice sau nesemnificative) și de *utilitatea practică* în diagnostic, terapie, profilaxie.

— **Floră comensală**: floră variată care se găsește în mod normal în organismul gazdă (pe tegumente și mucoase) și care își desfășoară procesele biologice paralel cu ale acestuia, într-o coexistență nenocivă, dar și fără beneficiu pentru ambele părți.

— **Floră mutualistică**: floră simbiotică.

— **Floră rezidentă**: floră variată — comensală, saprofită sau oportunistă — relativ fixă calitativ și cantitativ pentru o anumită zonă topografică

și vîrstă, foarte bine adaptată la organismul gazdă.

— **Floră saprofită**: floră variată, de obicei nenocivă care trăiește pe substanțe organice moarte aflate în mod normal în diferite zone ale organismului gazdă.

— **Floră simbiotică**: floră asociată organismului gazdă, cu beneficiul ambelor părți.

— **Floră tranzitorie (flotantă)**: floră variată — comensală, saprofită sau oportunistă — variabilă calitativ și cantitativ, în timp și de la un individ la altul.

— **Haptenă**: substanță chimică cu greutate moleculară mică, neimunogenă dar capabilă să se unească cu anticorpii specifici. Haptenele devin antigenice numai prin cuplarea cu molecule mari, de exemplu proteine ale organismului gazdă, situație în care ele pot determina reacții adverse imunologice: șoc anafilactic, hemoliză, trombocitopenie, leziuni hepatice, renale, vasculare etc.

Unele antibiotice (penicilina, rifampicina ș.a.), alte medicamente și substanțele folosite în diagnostic (brom-sulfonftaleina, substanțele iodate de contrast ș.a.) pot avea rol de haptene.

— **Imunizare nespecifică**: stimularea generală a imunității mediate celular și a celei umorale prin diverse metode chimice (levamisol) sau biologice (BCG, *Corynebacterium parvum*). Metoda este folosită în tratamentul și profilaxia unor infecții la persoane imunodeprimare, precum și în tratamentul unor neoplasme și leucemii.

— **Imunodeprimare**: deprimare a răspunsului imunologic (umoral, mediat celular sau mixt), sau/și a rezistenței nespecifice la infecții, ca urmare a unor boli infecțioase (gripă, rujeolă ș.a.) sau neinfecțioase (ciroză, diabet, hemopatii maligne, gamopatii etc.), a unor deficiențe congenitale (aglobu-

linemie, alimfocitoză, deficiențe ale fagocitelor), sau a unor tratamente (corticosteroizi, citostatice, iradierii etc.) Bolnavii imunodeprimați au o receptivitate crescută la anumite infecții, deseori produse de agenți cu un slab potențial patogen, și fac forme clinice particulare (atenuate, fulgerătoare, persistente etc.).

— **Infectare, infecție:** pătrunderea și multiplicarea agenților infecțioși în țesuturile organismului gazdă. Ea poate avea spontan evoluții, aspecte și urmări variate în funcție de condițiile infectării (cale, masivitate etc.), calitățile agentului infecțios (virulență, rezistență la antibiotice) și reactivitatea antiinfecțioasă a organismului gazdă (rezistență nespecifică, imunitate, predispoziție genetică). Astfel, infecția poate evolua inaparent, sub forma unei boli subclinice sau clinic manifeste, acută, cu acutizări, recidivantă, cronică, sub formă latentă, lentă etc.

— **Infecția aciclică, progresivă:** infecție foarte severă care — netratată — se termină de cele mai multe ori prin moarte, imunitatea având un rol minim sau inexistent în vindecare. Asemenea infecții sînt septicemiile, endocarditele infecțioase, meningitele bacteriene, infecțiile cu virusuri lente ș.a.

— **Infecție ciclică:** infecție care — cu excepția cazurilor severe mortale — parcurge etapele: incubatie, invazie, perioadă de stare, convalescență, vindecare cu un grad variat de imunitate. Cele mai multe infecții de diverse etiologii sînt ciclice.

— **Infecție inaparentă:** infecție asimptomatică decelabilă numai prin explorări de laborator. Ea evoluează acut și ciclic, ducînd la imunizare. Avînd o incidență foarte mare (sînt de cîteva zeci sau sute de ori mai frecvente decît infecțiile clinic manifeste), ele expli-

că imunizările oculte ale unei mari părți din populație.

— **Infecție latentă:** infecție asimptomatică, prelungită (uneori pe mulți ani sau pe viață) care poate să devină clinic evidentă în anumite condiții favorizante. Așa sînt unele infecții virale la persoane normale (infecția herpetică, adenovirală, citomegalică, rabică ș.a.) sau tolerante imunologic (infecția cu virusul hepatitei B, rubeola congenitală), unele infecții parazitare (lambliaza, amibiaza, malarie, helmintiazele), unele infecții bacteriene (tuberculoza, bruceloza, persistența sporilor de *Clostridium tetani* în plăgi cicatrizate, infecțiile urinare). Agenții infecțioși se multiplică puțin sau de loc în perioadele de acalmie.

— **Infecție lentă:** infecție produsă de virusuri lente sau de unele virusuri obișnuite (rujeolic, rubeolic, citomegalic, adenovirusuri ș.a.) la bolnavi care au anumite particularități ale răspunsului imunologic. Ea se caracterizează prin incubatie și evoluție foarte prelungită — cu multiplicare importantă a virusului — și sfîrșit letal. Imunitatea este absentă sau inefficientă.

— **Infecție nozocomială (intraspitalicească):** infecție produsă de obicei într-o instituție medicală și care are ca izvor bolnavii sau personalul sănătos. Ea poate fi o autoinfecție (izvorul este însăși bolnavul respectiv), sau o infecție încrucișată (izvorul este constituit de alți bolnavi sau de personal). Principalele cauze ale ei sînt: deficiențele de igienă, de sterilizare, de dezinfecție și receptivitatea crescută la infecții a anumitor categorii de bolnavi.

— **Infecție sistemică:** infecție în care agenții (virusuri, bacterii, paraziți) se diseminează pe cale circulatorie în diferite țesuturi, organe, sisteme, aparate, la distanță de poarta de in-

traro și de focarul primar de multiplicare.

— **Infecție subclinică:** infecție asimptomatică care poate produce complicații, alterări funcționale sau lezionale, cronicizări, decelabile numai prin explorări de laborator și — tardiv — și clinic. Așa sînt unele infecții urinare, hepatita virală tip B ș.a.

— **Interferoni:** glicoproteine netoxice sintetizate de celulele infectate cu diferite virusuri. Ei reprezintă unul dintre mijloacele de apărare a organismului-gazdă împotriva infecțiilor virale, fără ca ei să aibă o acțiune antivirală directă. Sintetizați în nucleul celulei infectate, ei trec în citoplasma acesteia și sînt fixați apoi pe un receptor de pe suprafața celulelor neinfectate în care induc producerea unei proteine inhibitoare a translației (TIP) care inhibă — prin blocarea acțiunii ARN mesager — replicarea virusurilor pătrunse ulterior în această celulă. Acțiunea protectoare a interferonilor este nespecifică, deoarece se exercită — în măsură variată — asupra tuturor varietăților de virus. Ea este însă specifică de specie animală: protejează numai celulele din aceeași specie cu celulele în care interferonii au fost produși.

S-a încercat — cu succese limitate — folosirea interferonilor în profilaxia și terapia infecțiilor virale, inducînd producerea lor *in vivo* prin administrare de ARN dublu spiralați sintetici, puțin toxici, cum este acidul poliribinosinic — poliribocitidilic (poli rI: rC), sau prin administrarea de interferoni preparați *in vitro* pe culturi de fibroblaști umani.

— **Investigații paraclinice:** investigații care folosesc metode fizice speciale (cu instrumente sau aparate), biochimice, imunologice, biologice, morfologice etc. În sens mai restrîns (care

este folosit și în text) ele cuprind doar investigațiile fizice (cu instrumente și aparate) aplicate direct bolnavului — și nu produselor sale patologice — cum sînt cele endoscopice, radiologice, scintigrafice, echografice, termografice, electrocardiografice, electroencefalografice, explorările funcționale respiratorii etc., diferențiindu-se de investigațiile propriu-zise de laborator (biochimice, imunologice, hematologice, morfologice etc.).

— **Iodofori:** dezinfectante foarte active și bine tolerate care conțin iod și substanțe tensioactive folosite ca solvenți.

— **Izolare:** evitarea contactului bolnavului infecțios cu persoanele receptive, sau a persoanelor foarte receptive cu posibile surse de infecție. Ea se face acasă sau la spital, pe perioada maximă a riscului de infecție.

— **2-Mercaptoetanol, testul cu:** reacție serologică care permite evidențierea IgM (19 S) specifice, categorie de imunoglobuline inactivate de 2-mercaptoetanol (2-ME). Adăugarea de 2-ME la un ser pozitiv prin conținut de IgM, negativează sau scade titrul reacției (efectuate ulterior) prin inactivarea IgM (reduce legăturile disulfidice) și nu modifică titrul, dacă pozitivarea sa este datorită prezenței de IgG (7 S), globuline care sînt rezistente la acțiunea 2-ME. Deoarece IgM apar precoce și dispar repede, testul cu 2-ME permite uneori un diagnostic serologic precoce, pe o singură probă de ser, precum și diferențierea unei serologii pozitive prin infecție actuală sau recentă de o serologie pozitivă prin anticorpi persistenți în urma unei infecții, mult anterioare. O situație diferită este în bruceloza aflată în fază de activitate care este caracterizată prin prezența de imunoglobuline 7 S. Ea poate fi diferențiată de bruce-

loza cronică inactivă în care se găsesc imunoglobuline 19 S.

Imunoglobulinele 19 S mai pot fi inactivate prin etantiol sau încălzire la 60°C.

— **Microorganisme amfibionte:** toate organismele nepatogene sau potențial patogene dintr-un organism gazdă.

— **Microorganisme oportuniste:** microorganisme nepatogene — în mod normal — pentru organismul gazdă, dar care pot deveni patogene în condiții de înmulțire excesivă, de pătrundere în zone în care nu se găsesc în mod normal, sau de scădere a capacității normale de apărare a organismului-gazdă.

— **Microorganisme potențial patogene:** microorganisme oportuniste.

— **Parazită:** formă de viață a unor organisme mono- sau pluricelulare care trăiesc pe organismul gazdă în detrimentul acestuia.

— **Purtători de germeni, stare de:** prezența într-un organism-gazdă — în cadrul unei infecții asimptomatice — de microorganisme patogene care pot fi transmise altor indivizi. Purtătorii pot fi convalescenți (după infecții clinice evidente), sănătoși realmente (în cadrul unei infecții inaparente), sau aparent (în cadrul unei infecții subclinice sau latente).

Durata portajului este foarte variată, de la câteva zile până la întreaga viață (*Salmonella typhi*, virusul hepatitei B ș.a.).

— **Rezistență nespecifică la infecții:** mecanisme variate neimunologice care constituie principala modalitate de împiedicare a dezvoltării infecțiilor — indiferent de etiologie — într-un organism gazdă. În acest cadru intră integritatea anatomică și funcțională a barierelor extrinsece cutanate și mucoase (pH, enzime, mucus, motilitate etc.), funcția normală a celulelor intrinsece fagocitare (microfage, macro-

fage), unele substanțe antiinfecțioase nespecifice existente spontan (lizozim, properdină, complement, opsonine nespecifice etc.), sau apărute în urma unor infecții (interferoni), procesul inflamator, factorii nutriționali, metabolici, hormonal, neuropsihici, genetici (deficite enzimatic, grupe sanguine) etc.

— **Sanitizare:** scăderea — prin metode fizice (curățenie, spălare, aerisire etc.), sau chimice (dezinfecțante, conservante etc.) — a numărului de microorganisme de pe obiecte, alimente, articole de îmbrăcăminte, încăperi etc. la o cantitate mică, nepericuloasă.

— **Superinfecție:** apariția la un bolnav cu o boală de bază — infecțioasă sau neinfecțioasă — a unei noi infecții; cu manifestări clinice și de laborator, fără legătură cu antibioticoterapia.

— **Suprainfecție:** apariția unei noi infecții — cu manifestări clinice și de laborator — în cursul antibioticoterapiei.

— **Sterilizare:** distrugerea tuturor microorganismelor — forme vegetative și spori — de pe obiecte cu ajutorul metodelor fizice (căldură, radiații ionizante etc.), sau chimice (oxid de etilen, glutaraldehidă, clorhexidină, propilenglicol, β -propiolactonă). Termenul se mai folosește și pentru suprimarea unor stări de purtători și excretori de microorganisme patogene (*Salmonella typhi*, *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium diphtheriae* ș.a.), pentru negativarea uroculturilor în infecțiile urinare ș.a.

— **Taxonomie:** clasificarea organismelor pe baza asemănărilor și relațiilor dintre ele.

— **Tehnică aseptică:** împiedicarea — prin metode fizice și chimice — a contaminării obiectelor și încăperilor

și a infectării personalului și bolnavilor din spital. Ea constă în realizarea unei izolări funcționale a bolnavului infecțios, a obiectelor folosite de el și a produselor sale patologice, prin ambalări în foi impermeabile, saci, recipiente și prin dezinfecție imediată și continuă.

— **Toleranță imună:** lipsa răspunsului imunologic la contactul cu antigene, existentă în condiții fiziologice (pre- și perinatal etc.) sau patologice (doze de antigen foarte mici sau foarte mari, imunodeprimări etc.). Ea poate fi specifică (față de anumite antigene), sau nespecifică (față de numeroase antigene).

— **Toxoid:** anatoxină.

— **Virulență:** grad de patogenitate a unui agent infecțios pentru gazdă. Se pot distinge două aspecte distincte ale virulenței: invazivitatea (capacitatea de alipire, penetrație, multiplicare și invadare a țesuturilor) și toxicitatea.

— **Zoonoze:** boli comune animalelor și omului, la care rezervorul de infecție îl constituie animalele.

17.4. VIRUSURI—INFECȚII VIRALE

— **Adenovirusuri:** grup de virusuri cu ADN dublu spiralat care cuprinde 31 serotipuri umane (1—31) și 17 serotipuri animale. Ele au antigen comun fixator de complement. Virusurile umane produc faringite, febre faringoconjunctivale, keratoconjunctivite, conjunctivite acute foliculare, otite, boli de tip gripal (febre acute nediferențiate), laringotraheobronșite obstruante, bronșite, bronșiolite, pneumonii. Uneori mai pot produce adenite mezențice, invaginații intestinale, gastroenterite ale sugarilor, cistite hemoragice, boli eruptive atipice, menin-

goencefalite acute, sindrom de tuse convulsivă, limfocitoză infecțioasă, hipereozinofilie, infecții sistemice mortale, efecte oncolitice și au fost izolate din unele tumori maligne (rolul oncogen uman este incert).

— **Alfavirusuri:** subgrup al togavirusurilor. Unele dintre ele pot produce îmbolnăviri umane variate (neuroinfecții, boli febrile cu cefalee, mialgii, artralгии, erupții, hemoragii, insuficiență renală, hepatică etc.): virusurile Chikungunya, ecvin de est, ecvin de vest, Mayaro, O'nyong-nyong, Sindbis ș.a.

— **APC (virusurile adenofaringoconjunctivale):** veche denumire a adenovirusurilor.

— **Arbovirusuri:** grup neomogen de virusuri zoonotice — făcând parte din diferite grupe — reunite pe criterii ecologice.

Ele au în comun transmiterea între vertebratele receptive prin intermediul artropodelor hematofage în ale căror țesuturi se înmulțesc. Acest grup cuprinde virusuri din diferite familii: togavirusuri, Bunyavirusuri, unele orbivirusuri și rabdovirusuri, precum și unele virusuri neclasificate. Circa 20 tulpini din primele 3 familii produc neuroinfecții umane (meningite, encefalite). Restul tulpinilor produc boli umane caracterizate prin febră, cefalee, indispoziție și 4 tipuri de manifestări care sînt în parte intricate: mialgii, artralгии + erupții, adenopatii + mialgii + erupții, mialgii + hemoragii + manifestări renale și hepatice (febre hemoragice). Rezervorul animal de virusuri este constituit de vertebratele sălbatice din anumite zone geografice (ele fac de obicei infecții inaparente).

— **ARD (virusurile bolilor respiratorii acute):** veche denumire a adenovirusurilor.

— **Arenavirusuri:** grupă care cuprinde cel puțin 10 virusuri zoonotice cu ARN unispiralat, cu o morfologie particulară. Ele sînt rotunde, ovale sau pleomorfe, de mărime variabilă, au o membrană densă cu proiecțiuni și prezintă particule dense — asemănătoare cu incluziunile — care-i dau un aspect presărat cu nisip (latină: *arinaceus* = nisipos). Ele produc animalelor-rezervor o infecție inaparentă, persistentă, fără răspuns imunologic. Din această grupă fac parte următoarele virusuri principale care pot produce îmbolnăviri umane: virusul choriomeningitei limfocitare (produce boala cu același nume), virusul Junin (febra hemoragică argentiniană), virusul Machupo (febra hemoragică boliviană), virusul Lassa (febra Lassa) și probabil virusul care produce febra hemoragică extrem-orientală.

— **Calicivirusuri:** subgrupă a picornavirusurilor. Ele au un aspect caracterizat prin existența în virion a 6 găuri dispuse în stea în jurul alteia centrale. Se găsesc la păsări, porci, feline, lei de mare, dar și în intestinul unor copii cu gastroenterite acute nebacteriene, fără ca rolul lor patogen să fie cert.

— **Citomegalovirusuri:** grup de herpesvirusuri, foarte probabil cu un singur serotip distinct, care produc *in vivo* și *in vitro* un efect citopatogen caracteristic (celule gigante, uneori multinucleate). Virusuri ale omului și altor mamifere, ele sînt foarte specifice de specie. Pot produce o gamă largă de îmbolnăviri, dependente în mare parte de calitatea răspunsului imunologic. La adultul sănătos ele determină de obicei infecții inaparente, iar la copii pot produce hepatite acute sau cronice. La nou-născut, sau infecția transplacentară (citomegalia congeni-

tală), poate produce o boală gravă diseminată cu determinări în ficat, splină, plămîn, creier, coroidă și retină, măduvă osoasă precum și erupții, trombocitopenii, anemie hemolitică. Supraviețuitorii pot rămîne cu sechele neurologice (microcefalie, întîrzieri mintale, surditate). Uneori, mai ales în urma transmiterii prin transfuzii de sînge, aceste virusuri pot produce mononucleoză infecțioasă citomegalică denumită și sindrom postransfuzional, boală care are testele de evidențiere a anticorpilor heterofili negative. Uneori ele pot produce anemii hemolitice. Persoanele imunodeprimite prin boli de fond sau iatrogen pot face — prin infecție exogenă sau prin reactivarea unei infecții latente — hepatite, pneumonii interstițiale acute sau cronice progresive, infecții diseminate, deseori mortale. Virusurile persistă îndelungat în organism și sînt eliminate mai ales prin urină, salivă, spermă, dar și prin fecale și lapte. Transmiterea se face prin contact strîns și prelungit pe cale digestivă, venerică, transplacentară, prin transfuzii de sînge sau măduvă osoasă.

— **Coe, virus:** altă denumire a virusului Cocksackie A₂₁.

— **Coronavirusuri:** grupă de virusuri cu ARN unispiralat și cu proiecțiuni superficiale în formă de petale. Ea cuprinde virusuri care produc infecții umane respiratorii și — se pare — unele virusuri care produc gastroenterite umane acute nebacteriene. La animale ele pot produce hepatita șoarecilor, gastroenterite porcine, bronșite aviare și probabil unele pneumonii ale șoarecilor.

— **Cocksackie, virusuri:** grup de enterovirusuri cu 2 subgrupe:

Cocksackie A cuprinde 24 serotipuri care pot produce infecții inaparente, boli febrile nediferențiate, infecții res-

piratorii (rinite, faringite, herpangină, conjunctivite, laringotraheite, pleurodinie, pleurezii cu lichid clar, pneumonii interstițiale), infecții digestive (gastroenterite, hepatite), infecții cardiace (pericardite, miocardite), boli eruptive minore (uneori veziculoase: boala mîinilor, picioarelor și gurii), neuroinfecții (meningite seroase, encefalite, poliomielite cu paralizii tranzitorii, ataxie cerebeloasă acută), adenopatii cu sau fără splenomegalie, morți subite neașteptate ale sugarilor.

Coxsackie B cuprinde 6 serotipuri care pot produce aceleași îmbolnăviri ca virusurile Coxsackie A și în plus orhite (cu atrofie ulterioară), mialgii, boala Bornholm.

Virusurile Coxsackie mai sînt implicate prezumtiv și în alte boli cardiovasculare (fibroelastoza subendocardică, pericarditele constrictive, deformările endocardice, miocardopatiile cronice, malformațiile congenitale), neurologice (hipertensiunea intracraniană benignă, mielitele transverse, sindromul Guillain-Barré, parkinsonismul postencefalitic), miopatii cronice, sindromul hemolitic-uremic, pancreatite, diabet zaharat, glomerulonefrite progresive.

— **Diagnostic etiologic (în infecțiile virale):** se pune prin metode complexe (tabelul 17.IX. și tabelul 17.X.).

Criteriile clinice și epidemiologice pun diagnosticul etiologic prezumtiv și orientează direcția în care se vor face investigațiile de laborator și care trebuie comunicată medicului de laborator

Evidențierea virusurilor, dificilă și lentă, se poate face prin culturi (pe culturi tisulare sau ouă embrionate), inoculări la animale receptive, microscopie electronică, metode imunologice (imunofluorescență, imunodifuziu-

ne, contraimunelectroforeză etc.). Evidențierea virusurilor în țesuturi, sînge, L.C.R., urină, conferă o importantă certitudine (dar nu întotdeauna absolută) rolului etiologic al acestora. Evidențierea lor în nazo-oro-faringe și fecale constituie doar un element suplimentar de suspiciune etiologică care trebuie confirmat prin examene serologice. Trebuie să se țină seama și de existența relativ frecventă a infecțiilor inaparente virale, uneori cu persistență îndelungată în organism (herpesul simplex, hepatita tip B, virusul citomegalic, virusul Epstein-Barr, enterovirusurile, adenovirusurile ș.a.), realizînd stări de purtător.

Testele serologice dau de obicei rezultate tardive, deoarece ele trebuie executate pe 2 probe de ser (de fază acută — recoltat cît mai aproape de începutul bolii — și de convalescență — recoltat după un interval de cel puțin 14—21 zile). Creșterea în dinamică de cel puțin 4 ori a titrului anticorpilor întărește suspiciunea etiologică, dar nu o confirmă decît dacă este considerată în asociere cu celelalte criterii amintite. Diagnosticul etiologic poate fi sprijinit — mai repede — și de examenul serologic doar al serului de fază acută, dacă se cercetează anticorpii fixatori de complement sau IgM specifice (testul de negativare a reacției cu 2-mercaptoetanol), anticorpi care — în general — apar și dispar precoce. Evidențierea anticorpilor în țesuturile sau lichidele din vecinătatea determinărilor infecțioase conferă de asemenea o certitudine mai mare examenului serologic. Trebuie să se țină seamă și de posibilitatea unor reacții serologice încrucișate, nespecifice, precum și de posibilitatea unor oscilații sau chiar a lipsei de răspuns în anticorpi.

Tabelul 17.IX.

Diagnosticul etiologic al infecțiilor virale umane

Bolile	Virusuri de cercetat	Evidențierea virusurilor		Serologie (3)	Histologie, citologie (4)	Teste biologice (5)
		Produse patologice (1)	Metode (2)			
Infecții respiratorii superioare	Adenovirusuri Coxsackie Echo Reovirusuri	secreții nazo-faringiene, materii fecale	CT, IF + CT, IA + CT + CT +	FC, HI, N + N, FC, HI + N, FC, HI + NI, N +		
	Rinovirusuri Paragripale Respirator sincițial	secreții nazo-faringiene	CT + CT + CT +	— FC, HI + N +		
	Epstein-Barr	leucocite	CT +	AH + + +, IF, FC, ID, N +	C (sînge) + + +	
Infecții respiratorii inferioare	Gripale Paragripale Respirator sincițial	secreții nazo-faringiene, spută, (plămîni, trahee, bronhii)	IO, CT + + CT + CF +	HI, FC + + FC, HI, N + N +	C(mucoasă nazală) + +	
	Adenovirusuri Echo Coxsackie Coronaviruri	secreții faringiene, spută, materii fecale (plămîn, trahee, bronhii)	CT + CT + CT, IA + CT, M +	FC, HI + N, FC, HI + N, FC, HI + N, FC +		
Pleurodinie	Coxsackie	materii fecale, lichid pleural, secreții faringiene	CT, IA +	N, FC, HI +		

(1) *Produse patologice* (în paranteză sînt produsele obținute prin biopsie sau la necropsie).
Recoltarea se face aseptice, cît mai aproape de începutul bolii, eventual repetat. Secrețiile nasoorofaringiene se recoltează cu un tampon de vată, sau prin spălătură cu mediul Hanks, sau cu bulion nutritiv uzual (mai bine cu adaos de gelatină 1% pentru stabilizarea virusurilor). Exsudatul ocular se recoltează cu tamponul. Din vezicule se recoltează lichid cu pipeta Pasteur (închisă la flacără la ambele capete, în suspiciunea de variolă) și produs raclat de pe fundul veziculei, ambele puse pe mediile amintite. L.C.R., urina și materiile fecale nu se recoltează pe medii lichide, ci se trimit ca atare. Tampoanele rectale se cufundă în mediile amintite în care (și la urină) este bine să se adauge antibiotice (penicilină 500 U.I., streptomiecină 500 μg și nistatin 200 U.I., pentru fiecare ml). Biopsiile sau produsele de la necropsii vor fi de dimensiunile aproximative de 1,5 × 1,5 cm. Din celulele epiteliale raclate de pe fundul veziculelor se fac și frotiuri pentru examene microscopice (colorație Giemsa, imunofluorescență).
Transportul la laborator se face pe cît posibil imediat.
Conservarea se aplică numai cînd transportul imediat nu este posibil. Ea se poate face pentru timp de 2-3 ore la +4°C, dar conservarea mai prelungită se face numai la -70°C, imediat după recoltare.

(2) *Metode*: CT: culturitissulare sau de organe; IA = inoculări la animale; IO = inoculări pe ouă embrionate; M = microscopie electronică; IF = imunofluorescență; ID = imunodifuziune și alte tehnici imunologice (contraimunoelectroforeză ș.a.).

(3) *Serologie*: FC = fixare de complement; HI = hemaglutinoinhibiție; N = neutralizare; ID = imunodifuziune și alte metode difuzimetrice (contraimunoelectroforeză etc.); AH = anticorpi heterofili.

(4) *Histologie, citologie*: H = examene histologice; C = examene citologice.

(5) *Teste biologice*: IDR = intradermoreacție.
+ + +: utilizare curentă; + +: utilizare rară; +: utilizare de excepție.

(continuare) Tabelul 17.IX.

Boală	Virusuri de oareceat	Evidențierea virusurilor		Serologie (3)	Histologie, citologie (4)	Teste biologice (5)
		Produse patolo- gice (1)	Metode (2)			
Infecții car- diace (mio- cardite, peri- cardite etc.)	Coxsackie Echo	materii fecale, lichid pericar- dic, sînge (mio- card)	CT,IA,IF+ CT,IF+ 412	N,FC,HI+ N,FC,HI+		
Gastroente- rito	Orbivirusuri Enterovirusuri Reovirusuri Calicivirusuri Coronavirusuri Adenovirusuri	materii fecale, lichid duodenal	M+ CT,IA+ CT+ M+ CT,M+ CT,IF+	FC+ N,FC,HI+ HI,N+ — N,FC+ FC,HI,N+		
Parotidite	Oreion	secreții farin- giene, salivă, sînge	CT+	FC,HI+		IDR+
Hepatite	Hepatită A	materii fecale	M,IA+	imunoade- rență, FC+		
	Hepatită B	sînge (ficat)	ID+++, FC,HI,M+	ID+++, FC,HI+		
	Epstein-Barr	sînge (ficat)	CT+	AH+++, IF,FC,ID, N+	C(sînge) +++	
	Citomegalic	sînge (ficat)	CT+	FC+	H+	
	Herpes simplex	sînge (ficat)	CT,IA,IO, M+	FC,N+		
	Coxsackie	materii fecale (ficat)	CT,IA+	N,FC,HI+		
Nefrite cro- nice	Hepatită B	sînge (rinichi)	ID+++, M+	ID+++, FC,HI+		
	Coxsackie Echo	materii fecale	IA, CT+ CT+ N+	N,FC,HI+ N+		

(continuare) Tabelul 17.IX.

Bolile	Virusuri de cercetat	Evidențierea virusurilor		Serologie (3)	Histologie, citologie (4)	Teste biologice (5)
		Produse patologice (1)	Metode (2)			
Neuroinfecții (encefalite, meningite)	Enterovirusuri: Polio Coxsackie Echo	materii fecale, secreții faringiene (țesut nervos)	CT+++ CT,IA++ CT+	N,FC,HI+ N,FC,HI+ N,FC,HI+	H+	
	Herpes simplex Oreion	secreții faringiene, L.C.R.	CT,IF,IO, IA,M+ IA,CT+	FC,HI,N+ FC,HI+	H+ (+++)	
	Rabie	salivă, amprență corneană	IA,IF+	N+	H+++	
	Coriomeningită limfocitară	sînge, L.C.R. (creier)	IA+	FC+	C(L.C.R.) +++	
	Arbovirusuri: Togavirusuri Bunyavirusuri Orbivirusuri	sînge, L.C.R. (creier)	IA+ IA+ M+	FC,HI, N+(++) FC,HI, N+(++) FC+		
	Encefalomiocardită	sînge, L.C.R., materii fecale	IA,IO,CT+	N+		
	Virusuri lente	creier	IA+	—	H+++	
	Variolă Vaccină Varicelă-zoster Herpes simplex Febră aftoasă Coxsackie Echo	lichid vezicular, produs de grataj de pe fundul vezicular (organe)	ID,IO,CT, M+++ ID,IO, M+(+++) ID,CT,IO+ CT,IF,IA, IO,M+ IA,IO,CT+ CT,IA+ CT+	FC,HI+ FC,HI+ FC+ FC,HI,N+ FC+ N,FC,HI+ N,FC,HI+	H+ C(vezicule)+++ C(vezicule)+++ H+	
Boli eruptive maculopapuloase	Rubeolă Rujeolă Coxsackie Echo Hepatită B	secreții faringiene, sînge (organe) materii fecale, secreții faringiene sînge	CT+ CT+ CT,IA+ CT+ ID+++, FC,HI+	HI,FC+ (+++) FC,N,HI+ N,FC,HI+ N,FC,HI+ ID+++, FC,HI+	C(mucoase), H+ H+	

(continuare) Tabelul 17.IX.

Bolile	Virusuri de corectat	Evidențierea virusurilor		Serologie (3)	Histologie, citologie (4)	Teste biologice (5)
		Produse patolo- gice (1)	Metode (2)			
Boli febrile severe nedi- ferențiate, fe- bre hemora- gice	Arbovirusuri: Togavirusuri	sînge, L.C.R. (organe)	IA+	FC,IF,N, HI+ FC,IF,N, HI+ FC+		
	Bunyavirusuri		IA+			
	Orbivirusuri		M+			
	Arenavirusuri (Lassa ș.a.)	secreții farin- giene, urină, materii fecale, sînge	CT,IA+	FC,N+		
	Marburg	sînge, urină, secreții faringi- ene (organe)	CT,IA+	IF+	H+	
Malformații congenitale	Citomegalic	secreții farin- giene, urină, L.C.R. (organe)	CT+	FC+	H,C (urină) ++	
	Rubeolă		CT+	HI,FC+		
Tumori ma- ligne	Adenovirusuri Oncornavirusuri Epstein-Barr	țesuturi tu- morale	CT+ M,CT+ M,CT+	FC,HI,N+ — IF,FC,ID, N+		
Veruci	Papiloma	veruci	M+	—	H+	
Leucemii	Oncornavirusuri	sînge	M,CT+	—	C(sînge) +++	
Boli de țesut conjunctiv	Hepatită B	țesuturi vas- culare	ID+++, FC,HI,IF, M+	ID+++, FC,HI,IF+	H+	

Examenenele histologice, citologice, hematologice contribuie hotărîtor la diagnosticul etiologic în unele infecții virale în care există modificări patognomonice, sau măcar caracteristice (celule gigante, incluziuni, celule anormale, leziuni cu topografie anumită etc.). Așa este cazul rabiei, mononu-

cleozei infecțioase, rujeolei, infecțiilor citomegalice, poliomielitei, limfomului Burkitt ș.a.

Testele biologice in vivo (intradermoreacții de sensibilizare) sau *in vitro* (teste de imunitate mediată celular: transformarea blastică a limfocitelor, testarea factorului de inhibiție a mi-

grării macrofagelor ș.a.). Ca exemple se pot cita oreionul, hepatita tip B ș.a. Aceste teste au o valoare în diagnostic asemănătoare cu aceea a testelor serologice.

Diagnosticul final constă în corelarea manifestărilor clinice cu o anumită etiologie demonstrată prin metodele amintite. Gradul său de dificultate este variabil cu boala. El este ușor — în general — și posibil prin metode simple (deseori este suficient criteriul clinic și epidemiologic) în infecțiile virale specifice monoetiologice prezentate sub forma lor caracteristică: rujeolă, varicelă, variolă, oreion, mononucleoză infecțioasă, gripă ș.a. Diagnosticul este mult mai dificil în formele atipice sau fruste ale infecțiilor specifice. Gradul cel mai mare de dificultate îl are diagnosticul infecțiilor nespecifice poli-etologice: infecții respiratorii și digestive, neuroinfecții, febre hemoragice, boli febrile acute nediferențiate, boli eruptive minore ș.a., precum și diagnosticul retrospectiv al unei infecții virale recent vindecate (de exemplu rubeola). În aceste cazuri evidențierea virusurilor poate avea semnificația unei simple infecții inaparente sau stări de purtător coincidente întâmplător cu boala actuală. Doar considerarea critică în ansamblu a tuturor metodelor enunțate poate stabili aici etiologia.

— **Diplornavirusuri:** denumire recentă pentru o grupă de virusuri cu ARN dublu spiralat și simetrie icosaedrală, din care fac parte două subgrupe: reovirusurile și unele virusuri asemănătoare transmise în mare parte prin artropode.

— **Duovirusuri** (virusuri izolate din duoden): altă denumire a orbivirusurilor.

— **Echo, virusuri:** grupă de enterovirusuri — cu 34 serotipuri — care

pot produce infecții inaparente, boli febrile nediferențiate, infecții respiratorii (rinite, faringite, conjunctivite, faringotraheite, pleurodinie, pleurezii cu lichid clar, pneumonii interstițiale), infecții digestive (gastroenterite, hepatite), infecții cardiace (miocardite, pericardite), boli eruptive minore, neuroinfecții (meningite seroase, encefalite, poliomielite cu paralizii tranzitorii), adenopatii cu sau fără splenomegalie, orhite. Ele mai sînt implicate prezumtiv în sindromul hemolitic-uremic, sindromul Guillain-Barré, mielitele transverse, hipertensiunea intracraniană benignă, parkinsonismul postencefalitic, miopatiile cronice.

— **Encefalomiocardită, virusuri:** grupă de virusuri ARN, mici, zoonotice, care — se pare — pot fi clasificate ca picornavirusuri. Ele cuprind mai multe virusuri identice serologic: EMC (virusul encefalomiocarditei), Mengo, Columbia SK, MM. Pot produce infecții umane de gravitate variată: infecții subclinice, boli febrile ușoare nediferențiate, neuroinfecții (meningite seroase, meningoencefalomielite, paralizii de tip poliomieltic, sindrom Guillain-Barré). La om infecția nu produce determinări miocardice.

— **Enterovirusuri:** subgrupă a picornavirusurilor care include virusurile polio, Coxsackie A, Coxsackie B și Echo. Recent au fost introduse în acest grup și virusul conjunctivitei hemoragice acute și virusul Toluca-1. Enterovirusurile se găsesc tranzitoriu în tubul digestiv al omului, producînd de obicei infecții inaparente și uneori o gamă largă de îmbolnăviri de gravitate foarte variată: în special neuroinfecții, dar și infecții digestive, respiratorii, cardiace, renale, eruptive.

— **Epstein-Barr, virus (EB):** herpesvirus uman foarte larg răspîndit care produce de obicei infecții inaparente

și uneori mononucleoză infecțioasă, limfom Burkitt și — probabil — carcinomul postnazal (nazofaringian) din Asia de sud-est.

— **Flavivirusuri:** subgrupă a togavirusurilor. Unele dintre ele pot produce îmbolnăviri umane variate: neuroinfecții, boli febrile cu cefalee, mialgii, artralгии, erupții, adenopatii, hemoragii, insuficiență renală și/sau hepatică etc. Din această grupă fac parte următoarele virusuri: denga, rusec de primă-vară-vară, West-Nile, febra galbenă, pădurea Kyasanur, japonez (B), *louping ill*, hemoragic de Omsk ș.a.

— **Herpesvirusuri:** grupă de virusuri cu ADN dublu spiralat. Ea cuprinde cel puțin 20 membri, dintre care o parte pot produce îmbolnăviri umane: *Herpes virus hominis* (*herpes simplex*) serotipurile 1 și 2, virusul varicela-zoster, virusul citomegalic, virusul Epstein-Barr. Alte herpesvirusuri produc îmbolnăviri doar ale animalelor, dintre care unele pot fi transmise omului, cum este infecția foarte gravă produsă de virusul herpetic B al maimuțelor. Herpesvirusurile pot persista timp de ani în țesuturi, în prezența unor titruri mari de anticorpi.

— **Metamixovirusuri:** subgrupă de virusuri cu ARN unispiralat din care face parte virusul respirator sincițial.

— **Mixovirusuri:** grupă de virusuri cu ARN unispiralat. Ea cuprinde subgrupele: ortomixovirusuri, metamixovirusuri, paramixovirusuri. Infecțiile umane produse sînt aproape exclusiv respiratorii.

— **Oncornavirusuri:** grupă de virusuri cu ARN unispiralat care produc tumori și leucemii animalelor și care au fost evidențiate recent și la om în unele leucemii, limfoame și sarcoame, fără ca rolul lor patogenie să fie clar încă.

— **Orbivirusuri:** subgrupă (gen) de virusuri cu ARN dublu spiralat și capsomere mari care formează un inel periferic (latină, *orbis* = inel). Ele fac parte din grupa reovirusurilor. Principalul membru al grupei este virusul gastroenteritei infantile nebacteriene (cea mai frecventă diaree infecțioasă a copiilor). O parte din orbivirusuri sînt arbovirusuri zoonotice (transmise și multiplicare în țesuturile artropodelor hematofage), dintre care unele pot produce infecții umane caracterizate prin febră, cefalee, mialgii, artralгии, erupții (virusul Changuinola și cel al febrei de căpușe de Colorado), iar altele determină doar infecții ale animalelor.

— **Ortomixovirusuri:** grupă de virusuri cu ARN unispiralat care cuprinde virusurile gripale cu tipurile A, B, C.

— **Papovavirusuri:** grupă de virusuri cu ADN dublu spiralat care cuprinde următorii reprezentanți: virusul papilomei (agentul patogen al verucilor), virusul leucoencefalopatiei multifocale progresive, virusul simian 40 (SV 40) — care se pare că poate produce și el aceeași encefalită — și alte virusuri care produc doar îmbolnăviri ale animalelor.

— **Paragripale, virusuri:** subgrupă a paramixovirusurilor, cu serotipurile 1, 2, 3, 4. Ele constituie una dintre principalele etiologii ale infecțiilor respiratorii ale sugarilor și copiilor: coriză, faringită, laringotraheobronșită obstructivă (principală etiologie), bronșită, bronșiolită, pneumonie, otită medie și uneori neuroinfecții, parotidite, hepatite.

— **Paramixovirusuri:** grupă de virusuri cu ARN unispiralat care cuprinde virusurile paragripale (tipurile 1, 2, 3, 4), virusul oreionului, virusul

rujeolei și virusul Newcastle (agentul unei conjunctivite umane transmise de la păsări).

— **Parvovirusuri:** grupă de virusuri cu ADN unispiralat care cuprinde virusurile adenosatelite ale omului („ajutătoare“ ale adenovirusurilor, dar nepatogene) și unele virusuri ale rozătoarelor și porcului.

— **Picodnavirusuri:** parvovirusuri.

— **Picornavirusuri:** grupă de virusuri cu ARN unispiralat care cuprinde subgrupele: enterovirusuri, rinovirusuri, calicivirusuri și — se pare — și virusul encefalomiocarditei.

— **Polio, virusuri:** grup de enterovirusuri care cuprinde 3 serotipuri: tipul 1 (Brunhilde), tipul 2 (Lansing), tipul 3 (Leon). Ele produc de obicei *infecții inaparente* și uneori „boli minore”: catar respirator superior (febră variabilă, faringită cu sau fără participarea țesuturilor limfatice faringiene, rinită), tulburări gastrointestinale ușoare (febră moderată, inapetență, grețuri, vărsături, dureri vagi abdominale, diaree sau constipație), boli febrile nediferențiate de tip gripal (cefalee, mialgii, curbatură). Mai rar virusurile polio produc *poliomielite neparalitice* caracterizate prin manifestări nespecifice: meningită seroasă febrilă, hiperestezie cutanată, parestezii, slăbiciune musculară fără paralizii (inerția cefei), iritabilitate. Mult mai rar aceste virusuri produc *poliomielite paralitice*, precedate uneori de manifestările bolii minore, însoțite întotdeauna de meningită seroasă și caracterizate de paralizii variate de tip neuron motor periferic, spinale sau/și bulbare. Uneori există și encefalită, determinări ale sistemului nervos vegetativ sau ale altor formațiuni nervoase.

— **Poxvirusuri:** grupă de virusuri ADN dublu spiralat din care fac parte virusurile care produc variola

major, variola *minor* (alastrim), variola intermediară, vaccina, vaccina vacilor, *monkey-pox*, paravaccina, *molluscum contagiosum*, ectima infecțioasă (*orf*), precum și unele boli numai ale animalelor.

— **Rabdovirusuri:** grupă de virusuri zoonotice cu formă de glonte și ARN unispiralat. Unele din ele sînt arbovirusuri (transmise de artropode hematofage), cum este virusul stomatitei veziculare. O parte din ele pot produce îmbolnăviri umane; virusul rabic, virusul Marburg (produce o febră hemoragică foarte gravă), virusul Mokola (produce encefalită), stomatita veziculară. Altele produc îmbolnăviri numai ale animalelor.

— **Reovirusuri:** grupă de virusuri respiratorii și enterale cu ARN dublu spiralat. Ea cuprinde 2 subgrupe.

Reovirusurile (propriu-zise), cu serotipurile 1, 2, 3, sînt izolate de la om și animale. Unele produc infecții umane inaparente sau boli ușoare: infecții respiratorii superioare și inferioare, boli gastrointestinale (steatoree ș.a.), boli febrile nediferențiate, erupții, hepatite, neuroinfecții. Altele produc infecții ale multor mamifere sau păsări, unele probabil transmisibile și omului. Unele reovirusuri au fost izolate din limfomul Burkitt (rolul oncogen uman este incert). Alte virusuri asemănătoare, dar cu unele deosebiri, multe din ele transmise prin artropode, formează împreună cu reovirusurile grupul *diplornavirusurilor*.

Orbivirusurile

— **Respirator sincițial, virus:** *metamixovirus* (după unii *paramixovirus*) care constituie una dintre principalele etiologii ale infecțiilor respiratorii ale sugarilor și copiilor: coryza, faringită, laringotraheobronșite

obstruante, bronșită, bronșiolită (principală etiologie), pneumonie și uneori erupții.

— **RI (virusurile bolilor respiratorii):** veche denumire a adenovirusurilor.

— **Rinovirusuri:** subgrupă a picornavirusurilor care cuprinde 89 serotipuri, un singur subtip și alte virusuri candidate care sînt încă în curs de studiere și care vor crește numărul total al membrilor subgrupeii la peste 100. Ele produc de obicei guturai și rareori infecții inaparente. Cu o incidență variabilă, cu precădere la copii, ele pot produce și faringite, laringotraheo-bronșite (uneori obstruante), bronșite, bronșiolite, pneumonii.

— **Rotavirusuri:** altă denumire a orbivirusurilor.

— **Tacaribe — LCM (coriomeningita limfocitară), virusuri:** veche denumire a arenavirusurilor.

— **Togavirusuri:** familie de virusuri zoonotice, cu ARN unispiralat, cu nucleocapsidă sferică cu simetrie icosaedrică.

O parte din ele formează marea majoritate a arbovirusurilor (produc animalelor-rezervor infecții inaparente, sînt transmise de artropode hematofage în ale căror țesuturi se înmulțesc) și produc omului infecții variate. Ele sînt împărțite în grupul A (alfavirusuri) și grupul B (flavovirusuri). Alte togavirusuri nu sînt transmise de artropode: virusul rubeolei și virusurile care produc unele boli numai ale animalelor (arterita ecvină, febra europeană a porcilor, holera porcilor, boala virală a bovinelor).

— **Virion:** particulă virală completă, infectantă și antigenică. Miezul virionului este format dintr-un acid nucleic (ADN sau ARN) care conține informația genetică necesară replicării virale. În jurul nucleului se află *capsida* formată din mai multe sub-

unități structurale proteice dispuse simetric, *capsomerele*, care au proprietăți antigenice. Miezul împreună cu capsida formează *nucleocapsida*. Unele virusuri (virusurile învelite) au în jurul nucleocapsidei un *înveliș* lipido-proteinic care are câteodată anumite *proiecțiuni* (prelungiri) cu proprietăți antigenice și uneori și enzimactice.

— **Viroizi:** unele virusuri ale vegetalelor (cele mai mici virusuri cunoscute) cu care au fost comparate virusurile lente.

— **Virusuri ale glandelor salivare (SGV):** veche denumire a virusurilor citomegalice.

— **Virusuri bazofile:** veche denumire a chlamidiilor.

— **Virusuri, clasificare:** se face pe grupe în funcție de tipul acidului nucleic, simetria capsidei, existența unui înveliș, nivelul celular al asamblării capsidei, nivelul celular al învelirii nucleocapsidei, rezistența la eter, numărul capsomerelor, diametrul virionului, greutatea moleculară a acidului nucleic (tabelele 17.X., 17.XI.). Clasificarea în *subgrupe* se face de obicei pe criterii de antigenicitate. Alte clasificări se fac pe criterii ecologice (de exemplu grupul arbovirusurilor), pe criteriul căii principale de infecție și a tipului de boală produs (virusuri respiratorii, enterale etc.), pe prezența efectului citopatogen, a sensibilității la medicamente antivirale etc.

— **Virusuri incomplete:** virusuri care conțin doar miezul de acid nucleic, fiind ca atare infecțioase. Lipsa capsidei face ca virusurile acestea să nu fie antigenice, imunogene. În sens mai larg, pot fi considerate ca virusuri incomplete și particulele virale care conțin numai învelișul viral — și sînt ca atare antigenice — dar sînt lip-

Tabelul 17.X.

Clasificarea virusurilor cu miez de ARN care produc îmbolnăviri umane

Grupul, subgrupul	Simetria capsidului	Înveliș lipidic	Nivelul asamblării		Numărul capsomerelelor	Diametrul virionului (nm)	Virusuri care produc îmbolnăviri umane	Droguri antivirale utilizate
			capsidă	înveliș				
<i>Picornavirusuri</i>	cubică	—	citoplasmă	—	32	20—30	enterovirusuri (polio, Coxsackie A, Coxsackie B, Echo) rinovirusuri calicivirusuri encefalomiocardită (EMC, Columbia SK, Mengo, MM)?	—
<i>Reovirusuri:</i> Orbivirusuri	cubică	—	citoplasmă	—	32	60—80	orbi (rota, duo)-virusuri	—
Reovirusuri	cubică	—	citoplasmă	—	92	75—80	reovirusuri	—
<i>Togavirusuri:</i> Alfavirusuri	cubică	+	citoplasmă	membrană superficială	32	40—70	arbovirusuri A: Chikungunya, ecvin de est, ecvin de vest, O'nyong-nyong, Sindbis ș.a.	—
Flavivirusuri	cubică	+	citoplasmă	membrane intracitoplasmice	?	40—50	arbovirusuri B: denga, japonez B, rusească de primăvară-vară, febră galbenă ș.a.	—
Virusul rubeolic		+	citoplasmă	membrană superficială		cca.60	rubeolic	—
<i>Mixovirusuri:</i> Ortomixovirusuri	helico- idală	+	citoplasmă	membrană superficială		90—120	gripale tipurile A, B, C	<i>Inhibante ale penetrației în celulă: adamantanamina (gripa A)</i>
Metamixovirusuri	helico- idală	+	citoplasmă	membrană superficială		90—130	respirator sincițial	—

(continuare) *Tablul 17.X.*

Grupul, subgrupul	Simetria capsidei	În-ve- liș lipi- dic	Nivelul asamblării		Numărul napsomereilor	Diame- trul virionu- lui (nm)	Virusuri care produc îmbolnăviri umane	Droguri antivirale utilizate
			capsidă	înveliș				
<i>Mizovirusuri:</i> <i>Paramixo-</i> <i>virusuri</i>	helico- idală	+	cito- plasmă	membrană super- ficială		150— 300	paragripale ti- purile 1, 2, 3, 4 oreion rujeolă Newcastle	—
<i>Rabđovirusuri</i>	helico- idală	+	cito- plasmă	membrană super- ficială		70× 175	rabia Marburg Mokola stomatita ve- ziculară	—
<i>Oncornavirusuri</i>	?	+	cito- plasmă	membrană super- ficială		cca. 100	leucemii (?), sarcoame (?)	—
<i>Arenavirusuri</i>	?	+	cito- plasmă	membrane intracito- plasmice		50— 150	choriomeningi- ta umană Junin Machupo Lassa febra hemora- gică extrem- orientală	—
<i>Coronavirusuri</i>	?	+	cito- plasmă	membrane intracito- plasmice		70— 120	infecții respi- ratorii gastroenterite	—
<i>Virusul hepa- titei A (?) (en- terovirus?)</i>	cubică	?	?	?	?	22— 41	hepatita tip A	—
<i>Virusuri lente</i>	virusuri incomplete?					?	neuropatii cro- nice „degenera- tivo“	—

Tabelul 17.XI.

Clasificarea virusurilor cu mlez de ADN care produc îmbolnăviri umane

Grupul	Simetria capsidel	Involve lipidic	Nivelul asamblării		Numărul capsomere- lor	Diametrul virionului (nm)	Virusuri care produc îmbolnăviri umane	Droguri anti-virale utilizate
			capsidă	involve				
<i>Parvo (Pico-dna) virusuri</i>	cu-bică	—	nu-cleu	—	32	18—22	adenosatelite („ajutătoare“)	—
<i>Papova-virusuri</i>	cu-bică	—	nu-cleu	—	72	45—53	papiloma (veruci) leucoencefalopatia multifocală progresivă	—
<i>Adenovirusuri</i>	cu-bică	—	nu-cleu	—	252	70—90	adenovirusuri	—
<i>Herpes-virusuri</i>	cu-bică	+	nu-cleu	mem-brană nucleară	162	gol: 100 învelit: până la 150	<i>Herpes simplex</i> <i>Varicella-zoster</i> citomegalic Epstein-Barr <i>Herpes B</i> al maimuțelor	<i>Antimetaboliti:</i> IDU (iododesoxiuridină) citozinarabinozid adeninarabinozid
<i>Poxvirusuri</i>	complexă	+(complex)	cito-plasmă			230×300	variola major variola minor (alastrim) variola intermediară vaccina vaccina vacilor vaccina maimuțelor, paravaccina <i>molluscum contagiosum</i> ectima infecțioasă (orf)	<i>Inhibante ale asamblării capsidei:</i> metisazon
<i>Virusul hepatitei B</i>	cu-bică	+	nu-cleu	cito-plasmă	?	gol (componenta internă): 28 AgHBs (componenta externă): 20; 20×200 virion complet (particula Dane): 42	hepatita tip B	—
<i>Virusuri lente</i>	Virusuri incomplete?					?	neuropatii cronice „degenerative“	—

site de miezul de acid nucleic, fiind deci neinfecțioase (de exemplu AgHB_s).

— **Virusuri lente:** agenți infecțioși variați foarte mici, cu conținut de ARN sau ADN, lipsiți de proteine, foarte rezistenți la căldură, care se transmit în condiții speciale și determină îmbolnăviri ale sistemului nervos la animale și/sau om. Ele ar putea fi virusuri incomplete provenite prin transformarea unor virusuri cunoscute (contact anterior prelungit cu o gazdă imunizată) și transmise ulterior sub această formă unor persoane cu anumite particularități genetice ale răspunsului imunologic.

Bolile produse se caracterizează printr-o incubatie foarte prelungită (luni și ani), evoluție lentă spre moarte, leziuni nervoase de tip degenerativ (uneori și de tip inflamator) și lipsa reacției imunologice (ea poate exista uneori, dar este inefficientă). Bolile

umane produse de ele sînt: boala Creutzfeldt-Jakob (encefalopatia subacută virală spongiformă), Kuru (encefalită a canibalilor din Noua Guinee, dispărută actualmente), *visna* (encefalopatie a oilor transmisibilă și omului). Se includ uneori, pentru unele caractere comune, în cadrul infecțiilor cu virusuri lente și panencefalita sclerozantă subacută (encefalita cu incluzii) produsă de virusul rujeolic, leucoencefalopatia multifocală progresivă produsă de papovavirusul JC și encefalita rubeolică progresivă care poate apărea tardiv la unii bolnavi cu rubeolă congenitală. Există unele argumente în favoarea etiologiei virale lente și a altor neuropatii cronice: scleroza multiplă, scleroza laterală amiotrofică, encefalomielita Vily-nisk, epilepsia parțială continuă.

— **Virusuri „mari“:** veche denumire a chlamidiilor.

BIBLIOGRAFIE GENERALĂ

TRATATE, MONOGRAFII, MANUALE

- ANGELESCU M. — Folosirea rațională a antibioticelor, Ed. medicală, București, 1976.
- BAER J. G. și colab. (sub redacția, K., Diem, C. Lentner) — Infektionskrankheiten und ihre Erreger, Ciba — Geigy A. G., Basel, 1972.
- BALS M. — Terapia infecției, ed. a II-a, Ed. medicală, București, 1976.
- BALS M. G., CĂRUNTU FL. — Particularitățile infecțiilor în chirurgie, în: Patologie chirurgicală (sub red. Th. Burghel), Ed. medicală, București, 1975, p. 69—148.
- BOCKUS H. L. (edited) — Gastroenterology, ed. a III-a, vol. 3, W. B. Saunders Company, Philadelphia — Londra — Toronto, 1976.
- CĂRUNTU FL., JIPA G. — Diagnosticul practic al bolilor febrile, Ed. medicală, București, 1964.
- CECIL-LOEB — Textbook of medicine (sub red. P. B. Beeson, W. McDermott), ed. a III-a, vol. I, II, W. B. Saunders Company, Philadelphia-Londra-Toronto, 1971.
- CHRISTIE A. B. — Infectious diseases; epidemiology and clinical practice, ed. a II-a, Churchill-Livingstone, Edinburg-Londra-New York, 1974.
- COLE R. B. — Essentials of respiratory disease. Second edition, Pitman medical, 1975.
- DUCA E. — Microbiologie medicală, Ed. didactică și pedagogică, București, 1974.
- DUMINICĂ A., TOMA E. — Terapia medicamentoasă a infecțiilor, Ed. medicală, București, 1977.
- FODOR O. — Tratat elementar de medicină internă, vol. I, II, Ed. „Dacia”, Cluj, 1972 și 1974.
- GARROD L. P., O'GRADY F. — Antibiotic and chemotherapy, ed. a IV-a, Churchill Livingstone, Edinburg-Londra, 1973.
- GEORMĂNEANU M., ROȘIANU S. — Patologia sugarului și copilului mic, Ed. medicală, București, 1975.
- GROBER J., HORN H., OBERDOESTER F. — Gesundheitstaschenbuch für die warmen Länder, ed. a III-a, VEB

- Verlag „Volk und Gesundheit“, Berlin, 1973.
- GRABER C. D. (edited by). Rapid diagnostic methods in medical microbiology, The Williams & Wilkins Company, Baltimore, 1970.
- HEILMAN S. și colab. — Seucherschutz. Ein Taschenbuch über die Verhütung und Bekämpfung von übertragbaren Krankheiten, ed. a III-a, VEB Georg Thieme, Leipzig, 1974.
- JAWETZ E., MELNICK J. L., ADELBURG E. A. — Review of medical microbiology, ed. a IX-a, Blackwell scientific publications, Oxford-Edinburg; Lange medical publications, Los Altos-California, 1970.
- KAGAN B. M. — Antimicrobial therapy, ed. a V-a, W. B. Saunders Company, Philadelphia-Londra-Toronto, 1974.
- LANG E. — Antibiothérapie. Un guide pratique, Sandoz, 1973.
- MAEGRAITH B. G. — Adams & Maigraith: Clinical tropical diseases, ed. a V-a, Blackwell Scientific Publications, Oxford-Edinburgh, 1971.
- MIMS C. A. — The pathogenesis of infectious disease, Academic Press, Londra; Grune & Stratton, New York, 1976.
- * * * — Metode de laborator de uz curent. Vol. I, II, Ministerul sănătății. Academia de științe medicale. Colectiv de redactare, Editura medicală, București, 1975, 1977.
- NEUMAN M. — Vade-mecum des antibiotiques et agents chimiothérapiques antiinfectieux, ed. a II-a, Maloine & Doin-Deren, Paris, 1971.
- OTTEN H., PLEMPER M., SIEGENTHALER W. — Antibiotika-Fibel. Antibiotika und Chemotherapeutika Therapie mikrobieller Infektionen, ed. a IV-a, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1975.
- ROBERTS K. D., EDWARD S. J. M. — Paediatric intensive care, Blackwell scientific publications, Oxford-Edinburgh, 1971.
- SHERLOCK, SHEILA — Diseases of the liver and biliary system, ed. a IV-a, Blackwell scientific publications, Oxford-Edinburgh, 1971.
- THORN G. W., ADAMS R. D., BRAUNWALD E., ISSELBACHER K. J., PETERSDORF R. G. — Harrison's principles of internal medicine, ed. a VIII-a, McGraw-Hill Book Company, New York-St. Louis-San Francisco, 1977.
- VAAUGHAN V. G., MCKAY R. J., NELSON E. W. (sub redacția) — Nelson Textbook of Paediatrics, W. B. Saunders Co., Philadelphia-Londra-Toronto, 1975.
- VĂȚĂ A., BRAUNER E. — Actualități în patologia infecțioasă. Ed. „Junimea“, Iași, 1975.
- VOICULESCU M. — Boli infecțioase. Clinică și epidemiologie, ed. a II-a, Ed. medicală, București, 1971.
- VOICULESCU M. (sub red.) — Boli infecțioase, Editura didactică și pedagogică, București, 1976.
- WASSERMAN E., SLOBODY L. B. — Survey of clinical pediatrics, ed. a VI-a, McGraw-Hill Book Company, New York, 1974.
- WATT P. J. (sub redacția) — The control of chemotherapy, E & S Livingstone, Londra, 1970.
- WILCOCKS C., MANSON-BAHR P. E. C. — Manson's tropical diseases, ed. a XVII-a, Baillière-Tindall, Londra, 1972.

INDEX ALFABETIC

Referințele mai detaliate sînt indicate *cursiv*. Tabelele sînt indicate prin *t*. Figurile sînt indicate prin *f*.

- Abcese cerebrale 328—329
 — dentar periapical 173
 — epidural spinal 331
 — extradural 330
 — hepatic amibian 243—245, 457
 — — bacterian 242—243
 — laterofaringian 67t
 — periamigdalial 67t, 89—90
 — planșeului bucal 67t 173
 — pulmonar 108—109
 — renal 268
 — retrofaringian 67t
 — stafilococice recurente „reci” 357
 Acidul fusidic 494t—495t
 — mandelic 496t—497t
 — nalidixic 260t—261t, 496t—497t, 504t—505t, 512t—513t, 525t
 — oxolinic 260t—261t, 496t—497t
 — paraaminosalicilic 146t—147t, 498t—499t, 512t—513t, 525t
 — pipemidic 496t—497t
 Acneea vulgară 357—358
 Acridinele 470t—471t
 Acrodermatita papuloasă infantilă 343—344
 Actinomicoza 156t—157t, 440, 441
 — hepatică 245—246
 Acțiunea antimicrobiană a serului, metoda difuzimetrică 33f, 34—35, 34f
 — — — — diluțiilor în mediu lichid 33—34, 33f, 34f
 Adamantanamina vezi Amantadina
 Addison, boala, coma 309t
 Adeninarabinozidul 498t—499t
 Adenitele mezenterice 529, 535
 — virale 535, 537, 542, 543
 Adenovirusurile 535, 537, 538t, 539t, 541t, 544, 548t
 Aerofobia 318
 AgHA 220
 AgHBc 219, 220
 AgHBe 219, 220
 AgHBs 218—219, 219t, 219f, 220
 — aglutinarea latexului 219t
 — EIA 219t
 — ELISA 219t
 — fixarea complementului 219t
 — hemaglutinarea pasivă 219t
 — hemaglutinoinhibiția 219t
 — imunaderența 219t
 — imunocontraelectroforeza 219t
 — imunodifuziunea 219t
 — subtipurile 218—219
 — testul radioimun 219t
 Alaninaminotransferaza vezi Transaminaza glutamicpiruvică
 Alastrimul vezi Variola minor
 Alfavirusurile 535, 545, 546t
 Alveolitele alergice extrinsece 116t, 120
 — fibrozante 116t
 Amantadina 111, 498t—499t
 Amfotericina B 155, 295t, 498t—499t, 512t—513t
 Amidinopenicilinele 490t—491t
 Amikacina 492t—493t
 Amilosulfatul de sodiu, mediul cu 376
 8-aminochinoleinele 468t—469t
 4-aminochinoleinele 468t—469t
 Aminoglicozidele 47t, 194t, 238t, 262t—263t, 492t—493t, 525t
 Aminopenicilinele 490t—491t
 Aminosidina vezi Paromomicina
 Amodiachina 468t—469t, 472t, 474t

- Amoxicilina 490t-491t
 Ampicilina 45t, 46t, 47t, 51t, 195t, 196, 238t, 262t-263t, 295t, 490t-491t, 504t-505t
 Anatoxina 529
 Anemiile hemolitice virale 536
 Anevrismele micotice 414, 429
 Anginele 82-98
 — acute 82-89
 — carbunoasă 362
 — diagnosticul etiologic 85t-86t, 87-88, 91-93, 92f
 — difterică 67t, 85t-86t, 91-94
 — fuzospirilare 65t, 84, 85t-86t, 90
 — neinfecțioase 84
 — streptococice 66t, 83-84, 85t-86t, 87-89
 — tularemică vezi Tularemia faringiană
 — virale 66t, 69t, 83, 85t-86f, 87, 88
 Angiocolita 241-242
 Ansamicinele 238t, 264t-265t, 494t-495t
 Antemal 468t-469t, 474t, 496t-497t
 Antibiograma 17-30
 — alegerea agentului bacterian 17-18
 — — antibioticelor 22-23, 23t-24t, 25t
 — cantitativă 21-22, 21f, 22f
 — erorile principale 28, 30
 — indicațiile 26
 — interpretarea 27-28, 29t
 — semicantitativă 18-21, 19f, 20f
 — tehnica 18-25
 — — difuzimetrică 18-21
 — — diluațiilor 21-22
 — terminologia rezultatelor 28, 29t
 — testarea acțiunii bactericide 25, 25f, 25t
 — — asocierilor de antibiotice 25, 25t, 25f
 Antibioticele, acțiunea antibacteriană 485, 486t-487t, 488, 488f, 489
 — acumularea medicamentoasă 489
 — antifungice 498t-499t
 — antistafilococice de rezervă 494t-495t
 — antituberculoase 498t-499t
 — asocierile 520, 522t, 523
 — bactericidia 486t-487t, 488, 488f, 489
 — — absolută 488, 488f
 — — degenerativă 488, 488f
 — bacteriostaza 485, 486t-487t, 488, 488t
 — biodisponibilitatea 504t-505t
 — clasificarea 489, 490t-499t
 — concentrațiile active 501, 503
 — — serice, exprimarea grafică 506-507
 — cuplarea cu proteinele serice 504t-505t, 507
 — difuziunea în LCR 283, 295t
 — dozarea în produsele patologice 35-39, 46-48
 — dozele pentru copii 50
 — — — nou-născuți 51t-52t
 — efectele adverse 508, 510t-513t
 Antibioticele rezistența 509-519
 — spectrul de acțiune 517
 — — — bacteriile aérobe 517f
 — — — — anaérobe 518f
 — — — unele bacterii particulare 519f
 — steroidale 494t-495t
 — timpul de înjumătățire 45t, 494t-495t, 496t-497t, 500f-501f, 502f-503f, 504t, 524
 Antibioticeprofilaxia 489, 501
 Antibioticeoterapia, cauzele de insucces 520, 521t
 — continuă 500f-501f, 502f-503f, 520, 523
 — controlul eficienței 31, 32f, 33f, 34,
 — — nocivității 34-39, 36f, 37f, 38f,
 — discontinuă 500f-501f, 502f-503f, 520, 523-524
 — doza de încărcare 519-520
 — dozele de întreținere 519
 — hemodializa, dializa peritoneală 47-48, 47t
 — în cursul alăptării 524
 — — insuficiența renală 40-48
 — — — mărirea intervalelor 42-45, 43t, 43f, 44f, 45t
 — — — scăderea dozelor 45-48, 45t, 46t
 — la gravide 524, 525t
 — — nou-născuți 49-50, 51t-52t, 53
 — relativ continuă 500f-501f, 502f-503f, 520
 — relația concentrație-timp integrată 514
 — starea de echilibru 500f-501f, 502f-503f, 519-520
 — suprafața de sub curbă vezi Relația concentrație-timp integrată
 — variantele posologice 500f-501f, 502f-503f
 Anticorpii blocatori 435, 529
 — heterofili 96-97, 529
 — incompleți 529
 — inhibitori 529
 Anti-HA 220
 — HBc 219f, 220
 — HBs 219f, 220
 — HBs 219t, 219f, 220
 Antimetabolizii 498t-499t
 Antimoniul pentavalent, compuşii 459
 Antisepticele 529-530
 — alcooli 529
 — colorante 529
 — cu iod 529
 — derivați metalici 529
 — fenoli 529
 — halogenate 529
 — intestinale 193, 496t-497t
 — oxidante 529

Antisepticele tensioactive 529

— urinare 496t—497t

Antraxul 361—362

Aparatul excretor, infecțiile 248—268

— respirator, infecțiile 63—167, 64f, 65t—68t

— — — antibioticoterapia 65t—68t, 72t—75t

— — — caracterele clinice 65t—68t

— — — etiologia 65t—68t, 69t—71t

— — — profilaxia 76

— — — terapia 65t—68t, 71—75, 72t—75t

APC, virusurile 535

Ara-A vezi Adeninarabinozidul

Arbovirusurile 535, 540t, 541t, 543, 544, 545

ARD, virusurile 535

Arenavirusurile 303t, 536, 541t, 545, 547t

Arsurile 351—353

Arteriocultura 376

Artralgiile virale 535, 543, 544

Ascoli, reacția 362

Asepsia 529

ASLO, reacția 88

Aspergiloza 156t—157t

Aspirația transtraheală 123

Astrovirusurile 186

Ataxia cerebeloasă acută 537

Australia, antigenul vezi AgHBs

Avortul toxico-septic 407f

Azoderivații 496t—497t

B

Bacilii coliformi 524

— enterali 524

Bacillus funduliformis 529

Bacitracina 492—493t

Bacteriemia 369, 370

Bacteriile, clasificarea 524, 526t—527t

— cu deficiențe de perete celular 376, 524—525, 527

— „dorminde“ 515

— mutantele rezistente 514, 518

— persistente vezi Persisterii

— restante vezi Persisterii

Bacteriocinele 527

Bacteriopauza 523

Bacteriemia, depistarea 257—258

Bacterium anitratum 527

Bacteroides funduliformis 529

Barry, antibiograma standardizată 20—21

Bauer-Kirby-Sherrie-Turck, antibiograma standardizată 20—21

Bedsonia vezi *Chlamydia*

Bell, paralizia 327

Benzatinpenicilina 490t—491t

Besredka, desensibilizarea 56, 57

Betalactamazele 515

Betalactaminele 490t—491t

Biguanidole 470t—471t

Bilharzia vezi Schistosomiaza

Bilicultura 236—237

Biodisponibilitatea antibioticelor 501

Biopsia pulmonară 123

Bithionol 246

Blastomicoza nord-americană 156t—157t

— sud-americană vezi *Paracoccidioidomicoza*

Blocajul neuromuscular diafragmatic 73t

Bolile, a V-a vezi Eritemul infecțios

— de țesut conjunctiv, virusurile 541t

— eruptive 332—346

— — atipice virale 342—344, 535

— febrile acute nediferențiate 71t

— fibrochistică 107—108, 120t

— gurii, mâinilor și picioarelor 66t, 175, 342, 537

— infecțioase, declararea 15—16

— — de import 455—485

— lucrătorilor din silozuri 117t

— serului 58f, 59t, 60

— somnului 305t

Bornholm, boala 537

Boston, exantemul din 342

Botulismul 180t—181t, 324—325

Brill-Zinsser, boala 528

Bronhodilatatoarele 105

Bronhoscopia 123, 143

Bronșiectazia 106—107

Bronșiolitele 70t, 112, 535, 543, 545

Bronșitele, acută 68t, 70t, 101—102

— capilară vezi Bronșiolitele

— cronică 70t, 102—105

— virale 535

Brucelina, testul 435—436

Brucella tularensis vezi *Francisella tularensis*

Bruceloza 434—437

— cronică 436—437

— diagnosticul 434—437

— hipersensibilizarea 436—437

— profilaxia 437

— reacțiile serologice 435

— terapia 437

Bunyavirusurile 303t, 535, 540t, 541t

Burkitt, limfomul 94, 543, 544

Burnet, testul 435—436

C

Calabar, tumefacțiile 463

Calicivirusurile 186, 536, 544, 546t

Candidiaza 156t—157t

— intestinală 208, 212

— sistemică 440, 441

Capsida 545

- Capsomerele 545
 Carantina 530
 Carbenicilina 45t, 46t, 47t, 51t, 262t-263t, 295t, 490t-491t, 504t-505t
 Carboxipenicilinele 490t-491t
 Carcinomul nazofaringian 94, 543
 Carfecilina 262t-263t, 490t-491t
 Carindacilina 262t-263t, 490t-491t
 Casoni, intradermoreacția 245
 Catalaza, testul 257
 Cărbunele 361-362
 — intestinal 362
 Cefacetrilul 490t-491t
 Cefalexina 46t, 262t-263t, 490t-491t, 504t-505t
 Cefaloridina 45t, 46t, 47t, 51t, 490t-491t
 Cefalosporinele 47t, 239t, 262t-263t, 295t, 490t-491t, 510t-511t, 525t
 Cefalotina 45t, 46t, 47t, 51t, 262t-263t, 490t-491t, 504t-505t
 Cefamandola 490t-491t
 Cefamicinele 490t-491t
 Cefapirina 490t-491t
 Cefazolina 262t-263t, 490t-491t, 504t-505t
 Cefoxitina 490t-491t
 Cefradina 490t-491t
 Celulele epiteliale bronșice 124
 Celulitele 353-354
 — crepitantă clostridiană 354
 — fulminante 353
 — *Haemophilus influenzae* 353
 Changuinola, virusul 543
 Chikungunya, virusul 535, 546t
 Chimioterapicele antivirale 498t-499t
 Chinina 468t-469t, 472t, 473t, 525t
 Chinolonele 260t-261t, 496t-497t
 Chistul hidatic hepatic 245
Chlamydia 527, 527t, 549
Cholera infantum 205
 — *nostras* 462
 Ciclacilina 490t-491t
 Cicloguanilul embonat 470t-471t, 474t
 Cicloserina 146t-147t, 260t-261t, 496t-497t, 498t-499t, 512t-513t
 Cisticercoza cerebrală 305t
 Cistitele bacteriene vezi Infecțiile urinare
 — hemoragice virale 535
 Citomegalia 94
 — congenitală 536
 Citomegalovirusurile 536, 537, 539t, 541t, 543, 548t
 Citozinarabinozidul 498t-499t
 Clearance-ul creatininei 42-44, 43t
 Clemizolpenicilina 490t-491t
 Clindamicina 47t, 51t, 238t, 295t, 492t — 493t, 504t-505t
 Clotazimina 464
 Cloramfonicolul 45t, 46t, 47t, 52t, 238t, 264t-265t, 295t, 494t-495t, 504t-505t, 512t-513t, 525t
 — hemisuccinat 494t-495t
 — palmitat 195t, 494t-495t
 Cloroquina 408t-409t, 472t, 473t, 474t
 Clorproguanilul 470t-471t
 Clorura de trifeniltetrazoliu, testul 257
Clostridium perfringens, 527
 — *welchii* vezi *Clostridium perfringens*
 Clotrimazolul 155, 498t-499t, 512t-513t
 Cloxacilina 238t, 490t-491t, 504t-505t
 CMB vezi Concentrațiile minime bactericide
 CMI vezi Concentrațiile minime inhibitorii
 Coccidioidomicoza 156t-157t
 Coe, virusul 536
 Colecistita acută 240-241
 Colienterita 180t-181t, 204-205
 Colistina 45t, 46t, 47t, 52t, 195t, 196, 239t, 264t-265t, 295t, 492t-493t, 504t-505t
 Colonizarea bacteriană 530
 Colonul, boala diverticulară 212-213
 — iritabil, vezi Colopatia funcțională
 — tumorile 213
 Colopatia funcțională 198, 210-211
 Colorado, febra de căpușe de 543
 Columbia S-K, virusul 303t, 542, 546t
 Coma alcoolică 309t
 — barbiturică 310t
 — cetoacidotică 307t
 — ciroza 308t
 — comotia cerebrală 311t
 — diabetică 307t
 — eclampsia 311t
 — epileptică 311t
 — hemoragia cerebrală 310t
 — hepatică 223, 223t, 225-226, 308t
 — hiperosmolară 307t
 — hipoglicemică 307t
 — infarctul cerebral 310t
 — insuficiența renală 307t
 — — suprarenală 309t
 — prin deshidratare 308t
 — — hiperhidratare 308t
 — toxemia gravidică 311t
 — tromboflebita cerebrală 310t
 — tumorile cerebrale 311t
 Concentrațiile minime bactericide 21-23, 506
 — — inhibitorii 21-23, 506
 Conjunctivitele 69t
 — cu incluziuni 527
 — folliculare acute virale 535
 — virale 535, 544
 Conservarea 530
 Contaminarea 530
 Coombs, testul, în bruceloză 435, 436
 Coprocultura 188

- Coprocitologic, examenul 187—188
 Coriomeningita limfocitară 271t, 277t, 278t, 303t
 Coriza vezi Rinitele acute
 Coronavirusurile 186, 536, 538t, 539t, 547t
 Cotrimoxazolul 193, 194t, 238t, 260t—261t, 496t—497t, 512t—513t, 525t
 Cocksackie, virusurile 536—537, 538t, 539t, 540t, 546t
 Cowdry-Lipschütz, celulele 314, 364
 Creuzfeldt-Jakob, boala 269, 304t, 306, 549
 Criptococoza 156t—157t
 Crohn, boala 211—212
 Crupul difteric 101
 — spastic vezi Laringitele subglotice edematoase
- D**
- Davidsohn, testul diferențial vezi Testul anticorpilor heterofili
 Dawson-Bogaert, encefalita vezi Panencefalita sclerozantă subacută
 Declararea bolilor infecțioase 13t, 15—16, 530
 Dehidroemetina 244
 Denga 543
 Dermatitele iritative schistosomiazice 458, 464
 Deshidratarea acută 191—192, 202—203
 Dezinfecțantele 530
 Dezinfecția 530
 Diabetul zaharat, virusurile 537
 Diagnosticul bolilor infecțioase, metodologia 11—15, 12t—14t
 Diamidinele 459
 Diaminodifenilsulfona 464, 496t—497t
 Diareele acute 178—209
 — — deshidratarea 191—192, 202—203
 — — diagnosticul 186—188
 — — epidemiologia 188—190
 — — patogenia 178—186, 180t—182t, 184t
 — — terapia 190—197
 — candidiazice 208, 212
 — călătorilor 205—206
 — cronice 209—213
 — neinfecțioase 186, 202
 — postantibiotice 180t—184t, 183, 207—208
 Dicloroxichinaldina 194t, 496t—497t
 Dietilcarbamazina 456, 460, 463
 Difteria faringiană vezi Angina difterică
 — laringiană vezi Crupul difteric
 Dihidrostreptomycină 492t—493t
 Diplornavirusurile 542, 544
 Diverticuloza colonului 212
 Dizenteria amibiană 182t—183t, 186, 462
 — bacilară vezi Dizenteria shigelliană
 — cronică 200
 Dizenteria schistosomiazică 458—459, 461
 — shigelliană 180t—181t, 185, 199—201
 Doxiciclina 46t, 47t, 494t—495t, 504t—505t
 Downey, celulele 95
 Drenajul urinar prelungit 267
 Dressler, sindromul 413
 Duguet, angina 431
 Duovirusurile 186, 202, 542
- E**
- Eagle, efectul 417—418, 423, 507
 EB, virusul vezi Epstein-Barr, virusul
 Echografia hepatică 242
 Echo, virusurile 538t, 539t, 540t, 542, 546t
 E. coli enteropatogeni 180t—181t, 184—185, 204
 Ecosistemul florei digestive normale 168—172, 170t, 171f, 178
 Ectima infecțioasă 544, 548t
 Eczema herpeticum 363, 483
 — vaccinatum 363, 483, 484
 Edemul cerebral inflamator 300, 315
 — malign 361—362
 — pulmonar 118t
 Elefantiazisul 460
 EMC, virusul 303t, 542, 546t
 Emetina clorhidrică 244, 246
 Empiemul subdural 329—330
 Encefalitele 302—315
 — adenovirale 303t
 — arbovirusurile 303t
 — bacteriene 305t
 — bifazică, vezi Encefalita central-europeană
 — Borrelia recurrentis 305t
 — central-europeană 303t
 — citomegalică 303t
 — clasificarea 302—306
 — Cocksackie 303t
 — cu incluzii vezi Panencefalita sclerozantă subacută
 — de căpușe vezi Encefalita central-europeană
 — — lapte vezi Encefalita central-europeană
 — diagnosticul complex 312t
 — Echo 303t
 — enterovirusurile 303t
 — febra hemoragică de Crimeea 303t
 — — papataci 303t
 — gripală 303t
 — herpesvirusurile 303t, 314
 — herpetică 303t, 314, 364, 365
 — — B 303t
 — letargică vezi Von Economo, encefalita
 — mixovirusurile 303t,
 — papovavirusurile 304t
 — parainfecțioase 304, 305t

- Encefalitele *Plasmodium falciparum* 305t, 466, 467, 473t
- poliomieltică 303t
 - postinfecțioase 304, 305t
 - postvaccinale 304, 305t
 - poxvirusurile 303t
 - primare 302
 - rubeolică congenitală 303t
 - — progresivă 269, 303t, 549
 - rujeolică 303t, 334
 - rusească de primăvară-vară 303t
 - scoțiană vezi *Louping-ill*
 - secundare 304
 - spongiformă subacută vezi Creutzfeldt-Jakob, boala
 - terapie 314—315
 - urliană 303t
 - vaccinală 303t, 484
 - variceloasă 303t, 339
 - variolică 303t
 - virale 303t, 537, 542, 544, 549
- Encefalomielomeningoradiculita vezi Encefalitele
- Encefalopatiile 306, 307f—311f
- hipercapnică 309t
 - hipertensivă 311t
 - hipoxică 309t
 - saturnină 310t
 - uremică 307t
- Endocarditele, *Aspergillus* 420t, 428t
- bacteriene acute 411, 414
 - — subacute 410—411, 412t—413t, 413, 414
 - *Bacteroides fragilis* 420t, 427t
 - *Candida albicans* 413, 421t, 428t
 - *Corynebacterium* 420t, 427t
 - *Coxiella burnetii* 415, 420t, 428t
 - cu hemoculturi negative 414—415, 423t
 - după intervenții cardiovasculare 413—414
 - *E. coli* 421t, 425t
 - *Enterobacter* 425t
 - enterobacteriaceele 415, 425t
 - *Fusobacterium* 420t
 - infecțioase 410—430
 - — diagnosticul 411—415
 - — etiologia 420t—421t
 - — grefa bacteriană 411
 - — profilaxia 429—430
 - — terapie chirurgicală 412t, 429
 - — — medicală 415—429
 - *Klebsiella* 420t, 425t
 - *Lactobacillus* 427t
 - lente vezi Endocarditele bacteriene
 - marantice 411
 - *Neisseria gonorrhoeae* 420t, 422t, 423t
 - — meningitidis 422t
 - *Peptostreptococcus* 420t, 422t, 423t
 - *Proteus mirabilis* 426t
 - — *morganii* 427t
 - — *rettgeri* 427t
 - — *vulgaris* 427t
 - *Pseudomonas aeruginosa* 413, 420t, 426t
 - *Salmonella* sp. 425t
 - *Serratia marcescens* 420t, 425t
 - *Staphylococcus* 413, 420t, 421t, 423t, 424t, 425t
 - *Streptococcus faecalis* 415, 420t, 423t
 - — nehemolitici 422t, 423t
 - — *pneumoniae* 420t, 422t
 - — *pyogenes* 420t, 422t
 - — *viridans* 415, 420t, 422t, 423t
 - trombotice nebacteriene 414
- Endotoxinele 527
- Enterobacteriaceae 526, 527
- Enterococul 527
- Enterocolitele acute 197—199
- necrotică a sugarului 208—209
 - pseudomembranoasă de antibiotice 207—208
 - regională vezi Crohn, boala
 - stafilococică 208
- Enterotoxinele 180t, 182—185
- Enterovirozele eruptive 342—343
- Enterovirusurile 537, 540t, 542, 544, 546t
- Enzimele citolitice 217
- Eozinofilia tropicală 456
- Epiglotita acută vezi Laringita supraglotică
- Epilepsia parțială continuă virală 549
- Episomii 508
- Epstein-Barr, virusul 94, 537, 538t, 539t, 541t, 542, 543, 548t
- Ericsson, antibiograma comparativă 20—21
- Eritromicina estolat vezi Eritromicina propionil
- etilsuccinat 492t—493t
 - lactobionat 492t—493t
 - propionil 45t, 46t, 52t, 238t, 264t—265t, 295t, 492t—493t, 504t—505t, 511t
 - stearat 492t—493t
- Eritemul infecțios 341—342
- Erizipelul stafilococic 537
- streptococic 359—360
- Eruptiile maculopapuloase virale 535, 537, 540t, 542, 543, 544
- veziculoase virale 537, 540t
- Esofagita candidazică 68t
- Etambutolul 146t—147t, 498t—499t, 513t—513t, 525t
- Etororezistența la antibiotice vezi Rezistența otorogonă
- Etionamida 146t—147t, 498t—499t, 513t—513t, 525t
- Eubioticele 508

- Exotoxinele 527
 Exsudatul faringian, examinarea 87-88, 91-93, 92f
- F**
- Factorul de transfer 530-531
 — — transmițor a rezistenței 508
 — R vezi Factorul de transmițor a rezistenței
Fansidar 468t-469t, 472t, 473t, 424t, 496t-497t
 Faringitele acute 82, 85t-86t, 535
 — gonococică 90
 — virale 535
 Farmacocinezia antibioticelor 504t-505t, 508-509.
 Farmacodinamia antibioticelor 509
 Fascioliaza 246
 Febrele acute nediferențiate virale 535
 — aftoasă 66t, 175
 — bilioasă hemoglobinurică 166
 — butonoasă 528
 — de 5 zile 528
 — dengă 461
 — de tranșee 528
 — faringoconjunctivală 535
 — galbenă 461, 543, 546t
 — hemoragice 461, 535, 536, 541t, 543, 544
 — — argentiniană 536
 — — boliviană 536
 — — de Balcani 461
 — — — Crineea 461
 — — — Europa Centrală 461
 — — — Omsk 543
 — — extrem-orientală 536, 547t
 — mușcăturii de șobolan 529
 — paratifice 431
 — pătată a Munților Stîncoși 528
 — Q 128, 129, 138t, 528
 — recurentă 529
 — severe nediferențiate virale 535, 536, 541t, 542, 543, 544
 — tifoidă 182t-183t, 185, 430-433
 — — diagnosticul 431-432
 — — hemoragia intestinală 431, 432-433
 — — perforația intestinală 431, 433
 — — profilaxia 433
 — — purtătorii, sterilizarea 433
 — — terapia 432-433
Fenazopiridina 260t-261t, 406t-497t
Fenoximetilpenicilina vezi *Penicilina V*
 Fiabilitatea investigațiilor de laborator 531
 Fibroelastoza subendocardică, virusurile 537
Filariazele 460-461
 Fitz-Hugh-Curtis, sindromul vezi *Perihopatia gonococică*
Flavovirusurile 543, 545, 546t
 Flora comensală 531
 — flotantă 531
 — mutualistică 531
 — rezidentă 531
 — saprofită 531
 — simbiotică 531
 — tranzitorie 531
Flucloxacilina 490t-491t
5-fluorocitozina 46t, 155, 295t, 498t-499t, 512t-513t
 Foliculitele 357-358
 Formole L, bacteriile 376, 524-525, 527
 Formoligolificarea, testul de 459
 Forssman, antigenul 96
 Framboesia 529
Framicetina 492t-493t
Francisella tularensis 526, 527
 Friedländer, bacilul 528
Ftalilsulfatiazolul 193, 194t, 496t-497t
Furazolidonul 494t-495t, 193, 195t
Furunculoza 357-358
Furunculul antracoid 357-358
Fusiformis necrophorus 529
Fusobacterium necrophorus 529
- G**
- Gamavenin* 140, 395-396
 Gangrenele, gazoasă 354-355, 356f
 — uterină 408, 409
 Gastritele acute 197-199
 Gastroenteritele acute 197-199
 — infantile 202-204, 543
 — virale 182t-183t, 185, 202, 535
Gentamicina 45,, 46t, 47t, 51t, 239t, 262t-263t, 295t, 492t-493t, 504t-505t, 510t-511t
Geotricoză 156t-157t
 Gianotti și Crosti, boala vezi *Acrodermatita papuloasă infantilă*
Giardiaza 206
 Gilbert, sindromul 222, 225
 Gingivita 65t
 Gingivostomatita herpetică 363, 365
 Glandele salivare, virusurile 545
 Glomerulonefritele progresive virale 537
Glucantim 459
 Gonoreea 248-250
 Granulia vezi *Tuberculoza diseminată acută*
Granulomatozele hepatice 233-234
 — pulmonare neinfecțioase 199t
 Granulomul cronic periapical 173
 Griess, testul 257
 Gripa 109-111
 — complicațiile 110, 111
 — diagnosticul clinic 109-110

Gripa, diagnosticul serologic 110

— — virusologic 110

— nomenclatura virusurilor 109

— profilaxia 111

— terapia 110—111

Griseofulvina 498t—499t

Grozovici-Pastia, semnul 333

Guillain-Barré, sindromul 318, 325, 326, 328, 537, 542

H

Hamicina 498t—499t

Hamman-Rich, sindromul 119t

Haptena 531

Haverhill, febra de 529

Hecht, pneumonia 334

Hemocultura 371, 376—378, 414—415

Hemoragia subarahnoidiană 274, 276

Hepatitele acute virale 214—228

— — bacteriene 215

— — medicamentoase 215

— — neinfecțioase 215

— cronice 221t, 228—230, 230f

— — agresive 229, 230f—231f

— — persistente 229, 230f—231f

— — terapia 229, 231

— — testele imunologice nespecifice 229

— cu celulele gigante vezi Hepatitele neonatale

— granulomatoase vezi Granulomatozele hepatice

— neonatale 232—233

— virale 535, 536, 537, 539t, 542, 543, 544

— — acute extinse 222

— — — persistente 222

— — — prelungite 221—223

— — — profilaxia 226—227

— — — sistemele antigen-anticorp 218—220, 219t, 219f

— — — terapia 224—226

— — — testele imunologice specifice 217—221, 219t, 219f

— — — tip A 215, 216t, 217

— — — tip B 215, 216t, 217, 218—220, 219t, 219f

— — — tip C 215, 220—221

Herellea vezi *Acinetobacter*

Herpangina 67t, 174—175, 587

Herpesul cutaneomucos recidivant 363

— genital recidivant 365

— simplex 362—365

— traumatic 363

— visceral diseminat 364—365

— zoster 340—341

Herpesvirusurile 543, 458t

Herxheimer, reacția 432

Hexamina hipurat 496t—497t

Hidroadonitele 357—358

Hidrofobia 318

Hidroxiclorochina 468t—469t

Hidroxistilbamidina 159, 459

Hiperbilirubinemia posthepatitică 222, 225

Hipereozinofilia virală 535

Hipersensibilitatea la serurile eterologe, testarea 56

Hipertensiunea intracraniană benignă 50, 537, 542

Hirst, reacția 110

Histoplasmoza 156t—157t

Holera 180t—181t, 184—185, 462—480

— deshidratarea 476—477, 478, 479t

— diagnosticul 475—478

— profilaxia 480

— terapia 478, 479t, 480

Homosulfamidele 496t—497t

Huddleson, reacția 435

Hycanthonul 458, 459

I

IDU vezi Iododesoxiuridina

Imidazolii 498t—499t

Impetiginizarea 360

Impetigo contagiosa 359—360

— *neonatorum* 357—358

Imunizarea nespecifică 531

Imunodeprimarea 531—532

Imunoterapia nespecifică 76, 531

Infarctul pulmonar 118t

Infectarea 532

Infecțiile aciclice 532

— biliare 235—246

— — antibioticele 237—240, 238t, 239t

— — terapia 237—240

— căilor respiratorii, etiologia 69t—71t

— ciclice 532

— cutanate, *Pasteurella multocida* 347, 349

— — stafilococice 357—359

— — *Streptococcus* grupa B 360

— — streptococice 359—360

— dentare 172—173

— de origine uterină 403—410

— — — diagnosticul 405, 406f, 407f, 408

— — — etiologia 403, 404t—405t

— — — patogenia 403—405, 406f

— — — profilaxia 409—410

— — — terapia 406f, 409

— diagnosticul etiologic 12t—14t, 15

— fuzospirilaro vezi Vincent, infecțiile

— gazoase 354—355, 356f

— hepatice 214—235

— inaparente 532

— intestinale 178—213

- Infecțiile intraspitalicești 532
 — latente 532
 — lente 532, 549
 — nosocomiale vezi Infecțiile intraspitalicești
 — părților moi 347—365
 — progresive 532
 — sistemice 366—454, 532—533
 — subclinice 533
 — urinare 251—267
 — — antibioticele 260t—265t
 — — atitudinea practică 266f
 — — diagnosticul 253, 254t, 255—259
 — — insuficiența renală 267
 — — la gravide 266
 — — latente 253
 — — profilaxia 267
 — — terapia 259—267
 — virale cardiace 537, 539t, 542
 — — diagnosticul etiologic 537, 538t—541t, 541—542
 — — diseminate 536
 — — evidențierea virusurilor 537, 538t—541t
 — — examenele citologice 539t—541t, 541
 — — — hematologice 539t—541t
 — — — histologice 539t—541t, 541
 — — gastroenterale 536, 537, 539t, 542, 543, 544
 — — mielitele 537, 542
 — — nervoase 535, 536, 540t, 542, 543, 544, 549
 — — neuropatiile „degenerative” 547t, 548t, 549
 — — persistența îndelungată 537, 543
 — — renale 535, 536, 539t, 542, 543
 — — respiratorii inferioare 536, 538t, 542, 543, 544, 545
 — — — superioare 535, 536, 538t, 540t, 542, 543, 544
 — — testele biologice 539t—541t, 541—542
 — — — serologice 537, 538t—541t
 Interferonii 533
 Intoxicațiile alimentare infecțioase 180t—181t
 — fenotiazinele 309t
 — metoclopramida 309t
 — opiaceele 310t
 — organofosforicele 310t
 — oxidul de carbon 310t
 Invaginațiile intestinale virale 535
 Investigațiile paraclinice 533
 Iodclorhidroxichinoleina 194t, 496t—497t
 Iododesoxiuridina 498t—499t
 Iodoformii 390, 396, 529, 533
 Iodpovidonul 390
 Iodura de potasiu 155
 Iov, sindromul vezi Abcesele stafilococice recurențiale „roci”
 Izolarea 533
 Isoniazida 46t, 146t—147t, 498t—499t, 512t—513t, 525t
 Izoxazolilpenicilinele 490t—491t
 J
 Janeway, leziunile 411
 JC, virusul 304t
 Junin, virusul 536, 547t
 K
 Kala-azar vezi Leishmaniaza viscerală
 Kanamicina 45t, 46t, 47t, 52t, 238t, 262t—263t, 295t, 492t—493t, 504t—505t, 510t—511t
 Kaposi, erupția variceliformă vezi *Eczema vaccinatum*
 Katayama, sindromul 458
 Keratoconjunctivitele, herpetică 364—365
 — virale 535
 Kiel, boala din 342
 Kudicke-Steuer, reacția 345
 Kuru 304t, 549
 Kyasanur, virusul pădurii 543
 L
 Lambliaza vezi Giardiaza
 Landry, sindromul 318, 326
 Langhans, celulele gigante în bruceloză 436
 Laringitele acute 98—101, 99t
 — difterică 68t, 101
 — glotice 68t
 — obstruante 69t, 98—101
 — striduloase vezi Laringitele subglotice edematoase
 — subglotice 68t, 99—101, 99t, 100
 — — edematoase 100
 — supraglotice 67t, 98, 99t
 — virale 100
 Laringotraheobronșitele acute 99—101, 535, 543, 544, 545
 — obstruante vezi Laringotraheobronșitele acute
 Larva migrans cutanată 453, 464
 — — viseerală 456
 Lassa, febra 461, 536, 541t, 547t
 Legislația anti epidemică 15—16
 Leishmaniaza viscerală 459
 Lepora 327, 463—464
 — lepromatoasă 327
 — novritele 327—328
 — tuberculoidă 327
 Leptospirozele 443—444, 529

- Leucemiile, virusurile 541t, 545, 547t
 Leucoencefalopatia multifocală progresivă 269, 304t, 543, 548t, 549
 Levamisolul 159, 441, 454, 531
 LGV, agenții vezi *Chlamydia*
 Lichidele, cefalorahidian, examinarea complexă 275t, 279, 280f, 281f, 281
 — duodenal, examinarea complexă 226—227
 — pleural, examinarea complexă 125f, 161—162, 165
 Liebman-Sacks, boala 414
 Limfangitele 359—360
 Limfoamele virale 94, 543, 544
 Limfocitoza infecțioasă 95, 535
 Limfogranulomul venerian 527
 Lincomicina 45t, 47t, 52t, 238t, 295t, 492t—493t, 504t—505t
 Lincosanidele 47t, 238t, 492t—493t, 510t—511t
 Listerioza 94
 Loa-loa vezi *Loi*za
 Loi
- M**
- Machupo, virusul 536, 547t
 Macrofagele alveolare 124
 Macrolidele 238t, 264t—265t, 492—493t, 510t—511t, 525t
 Malaria 457, 465—475
 — algidă 466
 — cerebrală 466, 473t
 — coma 466, 467, 470
 — cronică 466
 — diagnosticul 465—467, 470
 — — parazitologic 466—467
 — — serologic 467
 — gastrointestinală 466
 — gravă 473t
 — necomplicată 466, 467, 472t
 — nefroza 466, 470
 — pernicioasă 466, 467
 — profilaxia 468t—471t, 470, 474t
 — pulmonară 466
 — terapie 467, 468t—471t
 Malassez-Vignal, bacilul 528
 Malformațiile congenitale virale 591t
 Marburg, boala 461, 541t, 544, 547t
 Mastoidita 82
 Mazzotti, testul 463
 Mayaro, virusul 535
 Mebendazolul 245
 Mecilinamul 490t—491t
 Mediatorii chimici vasoactivi 58, 58f, 398, 399t
 Megaleritemul infecțios vezi Eritemul infecțios
 Melarsoprolul 460
 Mengo, virusul 303t, 542, 546t
 Meningismul 273
 Meningitele 270—302
 — *Acinetobacter* 288t, 293t
 — amibiene, diagnosticul 275t, 276t, 282
 — bacteriene, antibioticoterapia intrarahidiană 290t—295t, 296, 298t—299t
 — — — sistemică 283—297, 284t—295t, 298t—299t
 — — terapie nespecifică 297, 300—301
 — carbunoasă 362
 — *Cryptococcus neoformans* 282, 289t, 294t, 297, 305t
 — de vecinătate 277t
 — diagnosticul 270, 272t, 273—283
 — — diferențial 275t—276t, 278t
 — *E. coli* 285t, 291t
 — etiologia 271t, 277t
 — mixtă 288t, 293t
 — fungice 275t, 282
 — *Haemophilus influenzae* 285t, 290t, 298t, 300
 — *Hartmanella* 282, 289t, 294t, 305t
 — herpetică 364
 — *Klebsiella-Enterobacter* 285t, 291t
 — leptospirale 275t, 283, 288t, 305t
 — *Listeria monocytogenes* 288t, 293t
 — *Naegleria* 289t, 294t, 305t
 — neinfecțioase 277t, 278t
 — *Neisseria gonorrhoeae* 284t, 290t, 297, 298t
 — — meningitidis 284t, 290t, 297, 298t
 — neonatale 273
 — *Mycobacterium tuberculosis* 275t—276t, 289t, 293t, 297, 305t
 — patogenia 270
 — postinfecțioase 277t
 — postvaccinale 277t
 — *Proteus* 286t, 291t, 296
 — *Pseudomonas aeruginosa* 286t, 291t, 296, 297
 — purulente de etiologie necunoscută 287t, 292t, 298t
 — — diagnosticul 275t—276t
 — — închistate 297
 — — profilaxia 301
 — — recidivante 282
 — recurentială Mollaret 278t, 282
 — *Salmonella* 285t, 291t, 305t
 — seroase 273, 275, 274t—276t, 278t
 — — virale 537, 542, 544
 — *Serratia* 285t, 291t

- Meningitele, *Staphylococcus* 287t, 292t, 298t
 — *Streptococcus faecalis* 288t, 292t
 — — grupa A, B 284t, 290t, 297, 298t
 — — *pneumoniae* 284t, 289t, 296, 298t, 300
 — virale, terapia 301
 Meningoencefalitele fungice 305t, 314
 — parazitare 305t
 — virale 535
 Mepacrina 470t—471t
 2-mercaptoetanolul, testul 435, 447, 533—534, 537
 Metaciclina 494t—495t
 Metamixovirusurile 543, 544, 546t
 Metampicilina 490t—491t
 Metastazele septice 369
 Metenamina 260t—261t, 496t—497t
 — mandelatul 260t—261t, 496t—497t
 Meticilina 46t, 47t, 52t, 295t, 490t—491t, 504t—505t
 Metisazona 498t—499t
 Metrifonatul 458
 Metronidazolul 498t—499t, 512t—513t
 Mialgiile virale 535, 543, 544
 Miazale furunculoase 464
 Micerina 492t—493t
 Miconazolul 155, 498t—499t
 Micozele cutanate 464
 — pulmonare 150—158, 152f, 156t—157t
 — — diagnosticul etiologic 153—154
 — — intradermoreacțiile 154
 — — serologia 154
 — — terapia 154—156, 156t—157t, 158
 — sistemice 440—441
 Microorganisme amfibionte 534
 — oportuniste 534
 — potențial patogene 534
 Middlebrook-Dubos, reacția 144
 Mielitele transverse 331, 537, 542
 Miliaria tuberculoasă vezi Tuberculoza diseminată acută
Miyagawanella 528
 Minociclina 494t—495t
 Miocardopatiile cronice, virusurile 537
 Mionecroza clostridiană 354
 Miopatiile cronice, virusurile 537, 542
 Miringita veziculoasă 78
 Mixomul atrial 414
 Mixovirusurile 543, 546t
 MM, virusul 303t, 542, 546t
 Moartea subită a sugarului, infecțiile virale 537
 Mokola, virusul 544, 547t
Molluscum contagiosum, virusul 544, 548t
 Moloney, testul 94
 Moniliaza vezi Candidiaza
Monkey pox vezi Variola maimuțelor
 Monomicina 492t—493t
 Mononucleoza infecțioasă 66t, 85t—86t, 94—98
 Mononucleoza infecțioasă diagnosticul clinic 95
 — — — hematologic 95
 — — — serologic 96—97, 96t, 97f
 Morfazinamida 498t—499t
 Mucormicoza vezi Phycomicoza
 Mucoviscidoza vezi Boala fibrochistică
Muguet vezi Stomatita candidiazică
 Murray-Gaon, testul 345
Mycoplasma pneumoniae 78, 127, 528
- N
 NEB 500
 — determinarea 33—35, 33f, 34f
 Necroza papilară 255
 NEI 509
 — determinarea 33—35, 33f, 34f
 Neomicina 52t, 195t, 196, 262t—263t, 492t—493t
 Neoplasmele pulmonare 118t, 140
 Neuroinfecțiile 269—331
 Neurointoxicațiile infecțioase 269
 Neurosifilisul 305t
 Neurotoxinele 180t, 182
 Nevritele difterice 326—328
 — leproase 327
 — zosteriene 327
 Newcastle, virusul 544, 547t
 Nicolas-Favre, limfogranulomul vezi Limfogranulomul venerian
 Niridazolul 458
 Nistatinul 52t, 498t—499t
 Nitrofurarul 494t—495t
 Nitrofuranii 494t—495t
 Nitrofurantoinul 260t—261t, 494t—495t, 504t—505t, 512t—513t, 525t
 Nitrofurazonul 460
 Nitrofurprazinul 494t—495t
 Nitroimidazolii 498t—499t
 Nivelul de eficiență bactericidă vezi NEB
 — — — inhibitorie vezi NEI
 Nocardioza 156t, 157t
 Noma 66t, 175
 Novobiocina 258t, 264t—265t, 494t—495t
 Nucleocapsida 545
- O
 Obstrucțiile laringiene neinfecțioase 100
 Oleandomicina 492t—493t
 Oncocercchiaza 463
 Oncoliza virală 535
 Oncornavirusurile 541t, 543, 547t
 O'nyong-nyong, virusul 535, 546t
Ophthalmia neonatorum 249, 250
 Orbivirusurile 186, 202, 535, 539t, 540t, 541t, 543, 544, 546t
 Orelonul 176—177

Orf 544, 548t
 Orbitolo virală 537, 542
 Orniatoza 129
 Ortomixovirusurile 543, 546t
 Osler, boala vezi Endocarditele bacteriene
 subacute
 - noduli 411
 Osnabrück, boala din, vezi Kiel, boala din
 Osteomielita maxilară 173
 Otitolo bacteriene 79-81
 - catarale 79
 - externe 78
 - medii acute 79-80
 - - cronice 69t, 81-82
 - necrotice 79
 - virale 79, 535, 543
 Ozona 77
 Oxacilina 45t, 46t, 47t, 52t, 238t, 262t-263t,
 295t, 490t-491t, 504t-505t
 Oxichinoleinele halogenate 193, 194t, 496t-
 497t
 Oxigenul hiperbar 355
 Oxitetraciclina 494t-495t

P

Pamoatul de pirvinu 454
 Pancreatita acută 248
 Pandey, reacția 275t, 280f, 281
 Panencefalita sclerozantă subacută 269, 303t,
 334, 549
 Papovavirusurile 543, 548t
 Paracoccidioidomicoza 156t-157t
 Paragonimiatoza 141
 Paraliziile de tip central 313t
 - - periferic 273, 313t, 316
 - faciale 327
 - tranzitorii virale 537, 542
 Parazită, viața 534
 Parkinsonismul postencefalitic 537, 542
 Paromomicina 492t-493t
 Parotiditele epidemice vezi Oreionul
 - supurate 177-178
 - virale 543
 Paramixovirusurile 543-544, 547t
 Paravaccina 544, 548t
 Parazitozele digestive, reacțiile serologice
 456-457
 Parvovirusurile 544, 548t
 Pasteurella 526, 528
 Paul-Bunnell-Deicher-Hăngănuțiu vezi Tes-
 tul anticorpilor heterofili
 Penicilina G 45t, 47t, 46t, 52t, 238t, 262t-
 263t, 295t, 490t-491t, 504t-505t
 Penicilina V 262t-263t, 490t-491t, 504t-
 505t
 Penicilinele 47t, 238t, 262t-263t, 490t-
 491t, 510t-511t, 525t
 Pentamidina isetionat 159, 459, 460
 Poptolidele 494t-495t
 Pericarditele constrictive 537
 Perihopatita gonococică 234-235
 Peritonitele 350
 - astenice 431
 Persisterii 509
 Perspirație insensibilă 191
 Posta 402, 529
 Potele lenticulare 431
 Phycomicoza 156t-157t
 Pian 529
 Picornavirusurile 544, 548t
 Picornavirusurile 542, 544, 546t
 Pielonefritele acute 255
 - cronice 255, 255t
 Pimaricina 498t-499t
 Pinta 529
 Pirazinamida 146t-147t, 498t-499t, 512t-
 513t
 Pirimetamina 468t-469t, 472t, 474t, 496t-
 497t, 525t
 Piringier-Kuchinka, limfadenita 449
 Pivampicilina 490t-491t
 Pivmecilinamul 490t-491t
 Plasmidiile 514
 Plaut-Vincent, vezi Angina ulceronecrotică
 Plăgile chirurgicale, profilaxia infecțiilor
 349-350
 - infecțiile 347-351
 - mușcate 347-349
 - traumatice 348-349
 Plămînușul agricultorilor 116t, 120
 PLT, agenții vezi Chlamydia
 Pleureziile cu lichid clar 164-165, 542
 - etiologia 71t
 - infecțioase 160-167
 - purulente 139, 165-167
 - tuberculoase 163-164
 Pleuritele 162-163
 Pleurodinia 537, 538t, 542
 Pneumocistoza vezi Pneumoniile cu *Pneu-
 mocystis carinii*
 Pneumoniile 115-160
 - *Actinomyces* 136t, 141
 - alergice 116t-117t, 140
 - anaerobii 138t
 - bacteriene 121t, 136t
 - *Bacteroides fragilis* 133, 135, 138t
 - cărbunoasă 362
 - clasificarea 115
 - *Coxiella burnetii* 138t
 - cu celule gigante 141, 334
 - - etiologie necunoscută 131, 136t
 - - leucoaglutinino 117t
 - de aspirație 117t
 - - iradiere 117t
 - diagnosticul de laborator 123-126, 125t

- Pneumoniile din bolile de sistem 119t, 140
 — *E. coli* 133, 135, 137t
 — examenul radiologic 116t—120t, 122—123, 128, 134—135, 143, 152, 160
 — fungice 141, 150—158
 — *Fusobacterium* 136t, 138t
 — granulomatoase neinfecțioase 119t, 140
 — *Haemophilus influenzae* 130, 131, 132, 133, 135, 138t
 — imunologice 116t—117t
 — interstițiale virale 536, 537, 542, 543
 — *Klebsiella-Enterobacter* 130, 131, 133, 135, 137t
 — la imunodeprimați 133
 — lipoidice 117t
 — medicamentoase 116t, 140
 — metabolice 117t
 — micobacteriile atipice 141, 142, 144, 149
 — mixte 120t
 — *Mycoplasma pneumoniae* 127, 128, 129, 132, 136t
 — nebacteriene 121t, 136t
 — neinfecțioase 116t—120t, 120—121, 140
 — parazitare 141
 — *Peptococcus* 136t, 138t
 — *Peptostreptococcus* 136t, 138t
 — *Pneumocystis carinii* 138t, 141, 158—159
 — postoperatorii 117t
 — prelungite 140—160
 — primare ale copiilor 132
 — — bacteriene 130—132, 136t
 — — etiologia 70t
 — — nebacteriene 127—130, 136t
 — prin obstrucție bronșică 117t—118t
 — — tulburări circulatorii 118t
 — produse de agenți fizici 117t
 — — — toxice 117t, 140
 — *Proteus* 133, 137t
 — *Pseudomonas aeruginosa* 133, 135, 137t
 — secundare 71t, 133—140, 136t
 — *Serratia marcescens* 135, 137t
 — *Staphylococcus* 130, 133, 135, 136t, 137t
 — *Streptococcus pneumoniae* 130, 131, 132, 133, 136t
 — — *pyogenes* 136t
 — terapia etiologică 135, 136t—138t, 139
 — uremice 117t
 — variceloasă 339
 — virale 127, 128, 132, 535
 Polianetolul sulfonat de sodiu, mediul cu 376
 Polienele 498t—499t
 Polimixina B 45t, 46t, 47t, 52t, 195t, 196, 239t, 264t—265t, 295t, 492t—493t
 Polinevritele 325—328
 Poliomielița 315—317
 Polipeptidele, antibioticele 47t, 195t, 239t, 264t—265t, 492t—493t, 510t—511t, 525t
 Poxvirusurile 544, 548t
 P.P.D., intradormoroacția 143—144, 439
 PPLO, agenții 528
 Pragul de semnificație al investigațiilor de laborator 531
 Primachina 468t—469t, 472t
 Pristinamicina 494t—495t
 Procainpenicilina 490t—491t
 Profaza, fenomenul de vezi Prozona, fenomenul de
 Profilaxia infecțiilor, metodologia 11—16, 12t—14t
 Proguanilul 470t—471t, 474t
 Proteina inhibitoare a translației 533
 Proteinoza alveolară 120t
 Protoplastii 524
 Prozona, fenomenul de 435, 529
 Pseudomeningita vezi Meningismul
 Pseudomicozele pulmonare, vezi Micozele pulmonare
 Psitacoza 129, 527
 Pulpita acută 173
 Puncția biopsie hepatică 221, 229
 — pleurală 126, 161, 165
 — pulmonară 126
 — rahidiană 279
 — suprapubiană 256
 — timpanului 80
Purpura fulminans 274, 300
 Purtătorii de germeni 534
 — nazali 77
 — *Salmonella typhi* 433
 Pustula malignă 361—362
 Pustuloza vaccinală vezi *Eczema vaccinatum*
- Q**
 Queensland, tifosul de căpușe 528
- R**
 Rabdovirusurile 303t, 535, 544, 547t
 Rabia 303t, 318—320
 — profilaxia 319—320
 Ramsay-Hunt, sindromul 340
 Rectocolita ulcerosă 211
 Rectosigmoidoscopia 187, 200—201, 207
 Rectul, tumorile 213
 Remington, testul 447—448
 Reovirusurile 186, 538t, 539t, 542, 543, 544, 546t
 Reproducibilitatea investigațiilor de laborator 531
 Rezistența la antibiotice 514—516
 — — — cromozomială 514, 517—518
 — — — de adaptare 515
 — — — dobândită 514
 — — — episomală vezi Rezistența plasmidică
 — — — eterogenă 516—519

Rezistența la antibiotice extracromosomială
 vezi Rezistența plasmidică
 — — — falsă 515—516
 — — — încrucișată 516
 — — — infecțioasă vezi Rezistența plas-
 midică
 — — — plasmidică 515, 519
 — — — transmisibilă vezi Rezistența
 plasmidică
 — nespecifică la infecții 534
 Reye, sindromul 308t
 Rickettsiile 527, 528
 Rickettsioza variceliformă 528
 Rifamicina SV 494t—495t
 Rifampicina 47t, 146t—147t, 238t, 264t—265t,
 494t—495t, 498t—499t, 504t—505t, 510t—
 511t, 525t
 Rimantadina 111, 498t—499t
 Rinitele acute 65t, 69t, 76
 — cronice 77
 — streptococice 76, 360
 — virale 76, 537, 542, 543, 544
 Rinoscleromul 77
 Rinovirusurile 538t, 544, 545, 546t
 Ristella 528
 Ristocetina 494t—495t
 Rivalta, reacția 161
 RI, virusurile 545
 Rolitetraciclina 45t, 46t, 47t, 52t, 238t, 295t,
 494t—495t, 504t—505t
 Rosenbach, erizipeloidul 360
 Rose, tetanosul 321
 Rotavirusurile 186, 202, 542, 545, 546t
 Rubeola 335—338
 — diagnosticul de laborator 336, 337f
 — la gravide, profilaxia 337—338
 Rujeola 333—335
 Runyon, clasificarea micobacteriilor atipice 142

S

Sabin-Feldman, testul de culoare 447, 448
 Salmonelozele 180t—181t, 185
 Sanitizarea 534
 Sarcoamele, virusurile 543, 547t
 Sarcoidoza 119t
 Scarlatina 332—333
 Scintigrafia hepatică 242
 Schick, reacția 91, 94
 Schistosomiaza intestinală 458—459
 — urinară 458
 Scleroza laterală amiotrofică 549
 — multiplă 304t, 549
 Scrub typhus 528
 Sechelele virusologice virale 536
 Secretoliticele 105, 139
 Senzitivele 144
 Septicemiile 367—397, 406f, 407f

Septicemiile *Acinetobacter* 386t—387t
 —, antibioticoprofilaxia 396
 — *Aspergillus* 392t—393t
 — bacteriile enterale 373t
 — — saprofite 374t, 384t—385t
 — *Bacteroides fragilis* 374t, 390t—391t
 — — melaninogenicus 374t, 390t—391t
 — *Candida albicans* 374t, 392t—393t, 440
 — *Clostridium perfringens* 373t, 390t—391t
 — controlul terapiei 394—395
 — *Corynebacterium saprofite* 384t—385t
 — *Criptococcus neoformans* 392t—393t
 — de cateter 374t, 376, 396
 — diagnosticul de laborator 371—378, 375f
 — difterozii 374t, 384t—385t
 — *E. coli* 373t, 377, 386t—387t
 — *Enterobacter* 373t, 386t—387t
 — etiologia 320
 — etiologie mixtă 374t, 390t—391t, 392t—393t
 — — necunoscută 392t—393t
 — fungice 374t, 376, 392t—393t
 — *Fusobacterium* 74t, 390t—391t
 — *Haemophilus influenzae* 373t, 377, 388t—
 389t
 — în doi timpi 405, 407t
 — *Klebsiella* 373t, 386t—387t
 — la imunodeprimați 392t—393t
 — — nou-născuți 392t—393t
 — *Listeria monocytogenes* 373t, 384t—385t
 — *Neisseria gonorrhoeae* 373t, 377, 384t—385t
 — — meningitidis 372t, 377, 384t—385t
 — *Pasteurella multocida* 386t—387t
 — patogenia 367—370, 368f
 — *Peptococcus* 384t—385t
 — *Peptostreptococcus* 384t—385t
 — post-abortum 376, 392t—393t, 394
 — post-partum 392t—393t, 394
 — *Proteus* 373t, 377, 386t—387t
 — — mirabilis 386t—387t
 — — morganii 386t—387t
 — — rettgeri 386t—387t
 — — vulgaris 386t—387t
 — *Providencia* 379, 386t—387t
 — *Pseudomonas aeruginosa* 373t, 379, 388t—
 389t, 394
 — *Salmonella typhimurium* 373t, 377, 388t—
 389t
 — *Serratia marcescens* 379, 388t—389t
 — *Staphylococcus aureus* 372t, 377, 379,
 380t—381t, 382t—383t
 — — epidermidis 372t, 380t
 — *Streptococcus anaerobi* 384t—385t
 — — faecalis 372t, 384t—385t
 — — grupa A, B 373t, 377, 384t—385t
 — — pneumoniae 372t, 377, 384t—385t
 — — viridans 372t, 377, 384t—385t
 — terapia 376—394
 Serurile imune eterologe 54, 56—60

- Serurile imune omologe 54
 Sferoplastii 376, 524
 SGV, virusurile vezi Virusurile glandelor salivare
 Shigellosis vezi Dizenteria shigeliană
 Siberia, tifosul de căpușe 528
 Sicosisul 357—358
 Sindbis, virusul 535, 546t
 Sindromul cenușiu 50
 — de obstrucție glotică 100
 — — regurgitare aortică acută 429
 — encefalitic 273, 275t, 306, 313t
 — hemolitic-uremic 537, 542
 — meningian 270, 273, 275t, 313t
 — meningoeruptiv 342—343
 — mielitic 313t
 — mieloradiculomeningian 306
 — mononucleozic posttransfuzional 414
 — „pielii opărite“ stafilococice 357
 — poliomieltic 313t, 316
 — postcomisurotomie vezi Sindromul post-
 lezare cardiacă
 — postinfarct miocardic vezi Sindromul
 postlezare cardiacă
 — posthepatitic 221
 — postlezare cardiacă 413—414
 — postpericardotomie vezi Sindromul post-
 lezare cardiacă
 — posttransfuzional 94, 414, 536
 — radicular 313
 — respirator obstructiv inferior 112
 — rubeolic congenital lărgit 335—336
 — septicemic 370—371
 — tubular 255
 — tuse convulsivă virală 535
 Sinergistinele 494t—495t
 Sinuzitele 65t, 69t, 77—78
 Sisomicina 47t, 52t, 239t, 262t—263t, 492t—493t
 Sodoku 529
 Spasmul laringian idiopatic 100
 Specificitatea investigațiilor de laborator 531
 Spectinomicina 492t—493t
Sphaerophorus necrophorus 529
 Spiramicina 492t—493t
Spirillum 526t, 529
Spirochaetaceae 526, 529
 Splenomegaliile virale 537, 542
 Sporotricoză 156t, 157t
 Sputa, examinarea complexă 102, 103f, 104,
 122—126, 125f, 135, 153—154
 S.S.S.S., vezi Sindromul „pielii opărite“
 stafilococice
 Stafilococia malignă a feței 357—358
Staphylococcus sp., rezistența la betalacta-
 mine 517—519
 Staza bronșică, tratamentul 139
 Sterilizarea 539
 Stibofenul 458
 Stibogluconatul de sodiu 459
 Stokes-Bals, antibiograma comparativă 19
 Stomatitele 65t—66t, 173—176
 — acute 173—176
 — candidiazică 65t, 176
 — herpetică 66t, 174
 — neinfecțioase 173—174
 — ulceronecrotice 65t, 66t, 175—176
Streptobacillus 527, 529
 „Streptococoză“ sugarului 76, 360
 Streptomicina 45t, 46t, 47t, 52t, 146t—147t,
 192t, 262t—263t, 492t—493t, 498t—499t,
 504t—505t, 510t—511t
 — pantotenat 492t—493t, 510t—511t
 Strongiloidiaza 452—454
 Sudan, febra de 461
 Sufuziunile subdurale 300
 Sulfacetamida 496t—497t
 Sulfadiazina 46t, 295t, 496t—497t
 Sulfadimetoxina 496t—497t
 Sulfadimidina 295t, 496t—497t
 Sulfafenazolul 496t—497t
 Sulfalenul 260t—261t, 468t—469t, 496t—
 497t
 Sulfametina vezi Sulfametoxidiazina
 Sulfametoxazolul 46t, 496t—497t
 Sulfametoxidiazina 260t—261t, 496t—497t
 Sulfametoxipiridazina 496t—497t
 Sulfamidele 260t—261t, 295t, 468t—469t,
 472t, 496t—497t, 504t—505t, 512t—513t, 525t
 — de utilizare locală 496t
 — neresorbabile 193, 496t
 Sulfamilonul acetat 496t—497t
 Sulfasalazina 496t—497t
 Sulfatiazolul 496t—497t
 Sulfizoxazolul 260t—261t, 496t—497t
 Sulfonele 496t—497t
 Sulformetoxinul 468t—469t, 496t—497t
 Superinfecția 534
 Suprafața corporală, calcularea 43f
 Suprainfecția 534
 Suramina 460, 463
 SV 40, virusul 304t, 543
- S**
 Șocul anafilactic 57—60, 58f, 59t
 — — diagnosticul 58f, 59
 — — patogenia 57—59, 58f
 — — terapia 59t, 59—60
 — peptonic 57
 — toxico-septic 397—403
 — — diagnosticul 398, 399t—401t
 — — hiperdinamic 398
 — — hipodinamic 398
 — — patogenia 397—398, 399t—401t
 — — profilaxia 399t, 403
 — — terapia 398—403, 399t—401t

- T**
- Tacaribe-LCM, virusurile 545
 TAO vezi Triacetiloleandomicina
 Taxonomia microorganismelor 534
 Tehnica aseptică 534—535
 Terapia bolilor infecțioase, metodologia 11—15
 Terizidona 260t—261t, 496t—497t
 Testele anticorpilor antivirale E.B. 97
 — — heterofili 96—97, 96t, 97t, 529
 — de disproteinemie 217
 — hematiilor de bou vezi Testele anticorpilor heterofili
 — — — cal vezi Testele anticorpilor heterofili
 Tetanosul 321—324
 — cefalic 321
 — generalizat 321
 — localizat 321
 — profilaxia 323
 — tratamentul 322—323
 Tetraciclina 46t, 47t, 52t, 193, 195t, 238t, 264t—265t, 295t, 494t—495t, 504t—505t, 510t—511t
 — metilenzină 494t—495t
 Tetraciclina 47t, 238t, 494t—495t, 510t—511t, 525t
 Tiabendazolul 454, 464
 Tiambutozinul 464
 Tiamfenicolul 494t—495t
 Ticarcilina 490t—491t
 Tifosul de purice vezi Tifosul murin
 — exantematic 344—346, 528
 — — sporadic 344, 345
 — murin 528
 Tinidazolul 498t—499t
 Tiocarlidul 146t—147t, 498t—499t
 Tioglicolatul de sodiu, mediul cu 376
 TIP vezi Proteina inhibitoare a translației
 Tirotricina 492t—493t
 Tobramicina 47t, 52t, 239t, 262t—263t, 492t—493t
 Togavirusurile 535, 540t, 541t, 543, 545, 546t
 Toleranța imună 535
 Tolnaftatul 498t—499t
 Toluca-1, virusul 542
 Tomografia axială computerizată hepatică 242
 Toruloza vezi Criptococoză
 Toxemia gravidică 311t
 Toxicoza anhidremică 202
 Toxiinfecțiile alimentare 180t—181t, 199
 Toxocariatoza vezi *Larva migrans* viscerală
 Toxoidul vezi Anatoxina
 Toxoplasma, intradermareacția 449
 Toxoplasmoza 94, 444—450
 — avortul 445
 — congenitală 444, 445—446, 450
 — coriorinile 445, 450
 — diagnosticul 445—449
 — dobândită a adultului și copilului 445
 Toxoplasmoza la imunodeprimați 445
 — terapie 449—450
 Traheobronșita vezi Bronșita acută
 Trahomul 527
 Transaminaza glutamic-piruvică 217, 218f
 Triacetiloleandomicina 492t—493t
 TRIC, agenții vezi *Chlamydia*
 Trichinoza 451—452
 Trichomicina 498t—499t
 Trimetoprimul 46t, 496t—497t, 504t—505t
 Tripanosomiatoza africană 459—460
 Triparsamida 460
 Trombocitopeniile, virusurile 536
 Tromboflebitele cerebrale 330—331
 — septice pelviene 405, 406f, 407f, 408
 — sinusului cavernos 330
 — — lateral 330
 TTC, testul vezi Clorura de trifeniltetrazoliu, testul
 Tubajul duodenal 236—237
 Tuberculi coroidieni 143, 438
 Tuberculoza chimioterapicele 146t—147t
 — hematogenă 436—440
 — — areactivă 439
 — — criptică vezi Tuberculoza hematogenă areactivă
 — — subacută cronică 438—439
 — — terapie 439—440
 — miliară 142, 149
 — primoinfecția 149
 — profilaxia 150
 — pulmonară 141—150
 — — comună 148
 — — diagnosticul etiologic 144
 — — minimă 149
 — — patogenia 141
 — terapie etiologică 144—150
 Tubul digestiv, flora, modificările patologice 171—172
 — — — normală 168—172, 170t, 171f
 — — infecțiile 168—213
 Tularemia 527
 — faringiană 90—91
 Tumori maligne virale 535, 541t, 543
 Tusea convulsivă 112—115, 114f
 Tzank, celulele gigante 339
- U**
- Uretritele, *Candida albicans* 251
 — clamidiile 251
 — cu incluziuni 527
 — formele L 251
 — *Mycoplasma hominis* 251
 — nespecifice 251
 — postgonococice 249, 250, 251
 — *Trichomonas vaginalis* 251
 Uretrocistitele 253, 255
 Urina, examenul complex 256—259

Urina, examenul sumar 257

Urocultura 257—259

V

Vaccina 482—484

— congenitală vezi Vaccina fetală

— diagnosticul 482—484

— ectopică vezi Vaccina secundară

— fetală 484

— gangrenoasă vezi Vaccina progresivă

— generalizată 483—484

— keratita 483, 484

— modificată vezi Vaccina, reacția accelerată

— necrotică vezi Vaccina progresivă

— primară 482—483

— progresivă 483, 484

— reacția accelerată 483

— — imediată 483

— — vaccinoidă vezi Vaccina, reacția accelerată

— secundară 483

— terapie 484

Vaccinarea antivariolică 482—484

— — complicațiile 483—484

Vaccina vacilor 544, 548t

Vancomicina 45t, 46t, 494t—495t

Varicela 338—340

Variola 461, 480—482

— diagnosticul clinic 480, 481

— — virusologic 481

— fără erupție 481

— maimuțelor 480

— major 480

— minor 480

— primar hemoragică 481

— profilaxia 482—484

— secundar hemoragică 481

— terapie 482

VF, bulionul 376

Veillon, mediul 376

Verucile 541t, 543, 548t

Vilynisk, encefalomielite 549

Vincent, infecțiile 65t, 66t, 84, 85t—86t, 90, 175—176, 529

Virionul 545

Virocitele 95

Viroizii 545

Virulența 535

Virusurile adenofaringoconjunctivele 535

— adenosatelite 544, 548t

— ADN 548t

— „ajutătoare” ale adenovirusurilor 544, 548t

— ARN 546t—547t

— „bazofile” vezi *Chlamydia*

— bolilor respiratorii 545

— choriomeningitei limfocitare 536, 540t, 545, 547t

Virusurile, clasificarea 545, 546t—548t

— conjunctivitei hemoragice acute 542

— ecvin de est 535, 546t

— — — vest 535, 546t

— encefalomiocarditei 303t, 540t, 542, 544, 546t

— febrei aftoase 540t

— gastroenteritei acute infecțioase infantile 186, 202

— gripale 538t, 543, 546t

— hepatitei, tip A 215, 220, 539t, 547t

— — — B 215, 218, 219t, 220, 537, 539t, 540t, 541t, 548t

— — — C 215, 220—221

— herpesului B 543, 548t

— — simplex 537, 539t, 540t, 543, 548t

— incomplete 545, 547t, 548t

— japonez B 543, 546t

— lente 304t, 532, 540t, 547t, 548t, 549

— „mari” 549

— monkey pox 544, 548t

— mononucleozei infecțioase 543

— oreionului 539t, 540t, 543, 547t

— papiloma 541t, 543, 548t

— paragripale 538t, 543, 547t

— poliomielitice 537, 540t, 542, 544

— rabic 540t, 544, 547t

— respirator sincițial 538t, 543, 544, 546t

— rubeolei 540t, 541t, 545, 546t

— rujeolei 540t, 544, 547t

— rusc de primăvară-vară 543, 546t

— stomatitei veziculare 544, 547t

— vaccinei 540t, 544, 548t

— varicela-zoster 540t, 543, 548t

— variolei 540t, 544, 548t

— — maimuțelor 544, 548t

Visna 549

Von Economo, encefalita 304t

Vulvovaginita herpetică 363

W

Warthin-Finkeldey, celulele 334

Waterhouse-Friederichsen, sindromul 274, 300

Weil, boala 442

Weil-Felix, reacția 345, 528

West-Nile, encefalita 303t, 543

Widal, reacția 432

Wolhinia, febra de 528

Wright, reacția 435

Y

Yaws 529

Yersinia 527, 529

Z

Zair, febra de 461

Zona vezi Herpesul zoster

Zoonozele 535